

Aus dem Hygiene - Institut der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. J. Borneff

ZUR HYGIENISCHEN BEDEUTUNG DER SPURENELEMENTE
FÜR DEN MENSCHEN
(Gruppe IV b - VIII des periodischen Systems)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

G U N T R A M F R I C K E
aus Preußisch Friedland (Pommern)

Mainz 1973

Aus dem Hygiene - Institut der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. J. Borneff

ZUR HYGIENISCHEN BEDEUTUNG DER SPURENELEMENTE
FÜR DEN MENSCHEN
(Gruppe IV b - VIII des periodischen Systems)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

G U N T R A M F R I C K E
aus Preußisch Friedland (Pommern)

Mainz 1973

Fachbereichsdekan	: Prof. Dr. U. Wollert
Referent	: Prof. Dr. J. Borneff
Korreferent	: Prof. Dr. F. Selenka

Tag der mündlichen Prüfung : 26. 9. 1973



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1) Vorwort	1
2) Einleitung	4
3) <u>Gruppe IV b:</u>	
a) Titan	23
b) Zirkonium	33
<u>Gruppe V b:</u>	
a) Vanadium	41
b) Niob	54
<u>Gruppe VI b:</u>	
a) Chrom	61
b) Molybdän	81
<u>Gruppe VII b:</u>	
a) Mangan	91
<u>Gruppe VIII:</u>	
a) Kobalt	112
b) Nickel	129
<u>Gruppe V a:</u>	
a) Arsen	140
<u>Gruppe VI a:</u>	
a) Selen	153
b) Tellur	172
c) Polonium	179
4) Zusammenfassung	190
5) Literaturverzeichnis	194

V O R W O R T

Im Rahmen eines Forschungsprojekts der Deutschen Forschungsgemeinschaft über "Schadstoffe im Wasser" soll besonders den Spurenelementen Beachtung geschenkt werden. Als Grundlage hierzu ist die Kenntnis der den Menschen tangierenden Substanzen notwendig, da nur so eine sinnvolle Aussage über ihre Bedeutung im Wasser möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb angestrebt, anhand der vorhandenen Literatur aufzuzeigen, wo Spurenelemente in der Umwelt des Menschen vorhanden sind und auf welchen Wegen sie in den Körper gelangen, wieviel der Mensch täglich aufnimmt, ausscheidet oder retiniert und mit der Zeit akkumuliert, wie ein Spurenelement im Organismus verteilt und konzentriert ist, welche biologische Wirkungen es hat und welche toxikologische Bedeutung es besitzt. Außerdem sollen Zusammenhänge zu Erkrankungen erwähnt werden. Den speziellen arbeitsmedizinischen, biochemischen und toxikologischen Aspekten gilt das Interesse nur am Rande.

Ziel dieser Arbeit ist, aus den zusammengestellten Daten zu einer Aussage zu gelangen, ob die vom "Durchschnittsmenschen" aufgenommene Menge unbedenklich ist bzw. ob die tägliche Aufnahme ausreicht, sofern es sich um ein essentielles Element handelt.

Verständlicherweise sind die Literaturunterlagen über die einzelnen Elemente im Umfang sehr unterschiedlich. Zusammenfassende Werke von BERSIN (16), BOWEN (26), FLORKIN und STOTZ (93), HARDING-BARLOW (119), LANG (160), REIS (231), SCHARRER (243), SCHÜTTE (272), UNDERWOOD (333) sowie WIRTH, HECHT und GLOXHUBER (351) über die Bedeutung von Spurenelementen bei der

Ernährung, in der Biochemie, Toxikologie und Physiologie befassen sich überwiegend mit ihrer Wirkung für Pflanzen und Tiere, da an diesen Studienobjekten verständlicherweise leichter Aussagen möglich sind und standardisierte Versuchsbedingungen eingehalten werden können. In der vorliegenden Arbeit sollen hingegen nur ausnahmsweise Ergebnisse aus Tierversuchen angeführt werden.

Während Elemente wie Chrom, Kobalt und Mangan relativ gut untersucht sind, gibt es nur wenig Unterlagen über andere wie Hafnium, Wolfram, Tellur, Niob, Polonium etc., so daß unsere Aussagen über die einzelnen Elemente unterschiedlich gut untermauert sind und somit unterschiedliche Aussagekraft besitzen; eine Reihe von Elementen der Gruppen IV b - VIII des periodischen Systems wird aus diesen Gründen überhaupt nicht diskutiert.

Es ist vorgesehen, die in dieser Arbeit fehlenden Elemente der Gruppen I - IV a in einer Parallelarbeit abzuhandeln, sofern sie nicht durch ihre übertragende klinische Bedeutung bereits in größeren Monografien besprochen sind (Eisen, Jod, Fluor u.a.). Bei Bemerkungen zu Spurenelementen, die nicht zu dem hier zusammengestellten Material gehören, wird ohne Literaturzitate auf die Parallelarbeit verwiesen. Die jedem Kapitel vorangehenden Allgemeinbemerkungen sind dem "Kleinen Lexikon der Metalle" (226) entnommen.

Als Ausgangsbasis für die vorliegende Arbeit dienten die Untersuchungen, die 1951 an der University of Tennessee, der Health Physics Division of Oak Ridge National Laboratory und dem Departement of Physiology, Dartmouth Medical School (Hanover - New Hampshire - USA) begonnen wurden und die mit Namen

wie SCHROEDER, BALASSA, TIPTON, COOK u.a. verbunden sind. Erstmals wurde damit der Versuch unternommen, systematisch Kenntnisse über Spurenelemente und ihre Bedeutung für den Menschen zu gewinnen. Die meisten der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen stammen aus den sechziger Jahren, als der Spurenelementforschung neue Impulse durch die Einführung der Neutronen-Aktivierungsanalyse (94) gegeben wurden.

Da es hier nicht um statistisch gesicherte Aussagen geht, sondern um die größenordnungsmäßige Approximation biologischer Werte, ist es erlaubt, mit verschiedenen Analyseverfahren gewonnene Werte zu vergleichen; vor allem wäre es hier nicht sehr sinnvoll, analysenbedingte Schwankungsbreiten von 5 - 10 % zu berücksichtigen, wenn z.B. die Angaben über den gleichen biologischen Untersuchungsgegenstand von Autor zu Autor in stärkerem Ausmaß schwanken. In der Literatur sind bei Angaben über Spurenelemente in biologischen Geweben zudem oft verschiedene Bezugswerte angeführt. Eine Reihe von Untersuchern gibt Konzentrationen bezogen auf Trockengewebe an, andere bezogen auf Frischgewebe und dritte schließlich auf Asche. Diese Tatsache erschwert es ungemein, direkte Vergleiche zwischen diesen Werten anzugeben, zumal viele Autoren die Relationen von Frischgewicht zu Trockengewicht und Aschengewicht nicht anführen. Obwohl einige tausend Literaturstellen - unterstützt durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information in Köln - auf ihre Verwendbarkeit für diese Arbeit überprüft wurden, erhebt diese Zusammenstellung keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

E i n l e i t u n g

Der Begriff "Spurenelement" in der heute gebräuchlichen Anwendung ist nicht sehr glücklich gewählt. Er besagt nichts weiter, als daß dieses Element im Gegensatz zu den in jeder lebenden Substanz in größerer Menge gefundenen Elementen C, H, O, N, S, P, Cl, Na und K nur in kleinsten Mengen - manchmal einem quantitativen Nachweis kaum mehr zugänglich - nachweisbar ist. Nach BERSIN (16) werden diejenigen Anorganika als Spurenelemente bezeichnet, die in geringeren Konzentrationen als 50 µg/g in der Biosphäre vorkommen. Neben dieser Dimension wird die Bezeichnung ppm (parts per million = Mikrogramm/g) verwendet, die jedoch laut Beschluß des Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives (Rom: 1.-9.12.1958) nicht mehr verwendet werden sollte. Darüber, ob die Auffindung eines solchen Elementes zufällig ist oder Hinweis auf irgendeine Funktion, ist nichts mit dem Wort "Spurenelement" ausgesagt. Gleichbedeutend mit dem Wort "Oligoelement" oder "Mikroelement" ("trace element" im Englischen) präjudiziert dieser Begriff oftmals die irrige Meinung, diese Elemente hätten schlechthin eine ebenso große Bedeutung für das Leben wie die "Makroelemente" und sie hätten in den vorgefundenen Mengen Bedeutung. Manchmal wird sogar die Schlußfolgerung gezogen, daß es sich um besonders wirksame Stoffe handeln müsse, wenn der Organismus nur so geringe Mengen davon enthalte.

Es muß deshalb darauf hingewiesen werden, daß fast jedes in der Erdrinde nachgewiesene Element auch in der lebenden Materie mit feinen analytischen Methoden nachgewiesen wurde. Die Aussage, daß Spurenelemente für das Leben eine Bedeutung haben, er-

fordert darüber hinaus einen überaus mühevollen Aufwand (342). So läßt sich zeigen, daß Molybdän beispielsweise gewisse Bedeutung für das Leben höherer Pflanzen hat; allerdings wäre es ein Trugschluß, daß somit ganz allgemein der Nachweis für die Lebensnotwendigkeit dieses Elements für alle Lebewesen erbracht wäre. Ein solcher Analogieschluß ist selbst dann nicht voll beweiskräftig, wenn von einer Tierart auf eine nahe verwandte geschlossen wird. Ein gewisser Hinweis auf die Bedeutung eines Spurenelementes kann dann für ein biologisches System als gegeben betrachtet werden, wenn es in einem Enzymsystem eine Rolle spielt. Es gibt umfangreiche Tabellen, in denen eine Menge von Enzymsystemen mit den dabei maßgeblichen Elementen zusammengestellt sind, wie z.B. die von SCHWEIGART veröffentlichte (Tab. 1) (279).

Solche Tabellen wirken sehr suggestiv und lassen den Verdacht aufkommen, der Mensch benötige beinahe sämtliche bekannte Elemente, um die Funktion seiner Enzymsysteme gewährleisten zu können. In Wahrheit enthalten die meisten derartigen Tabellen den Fehler, daß sie eine Sammlung der in den verschiedensten Lebewesen nachgewiesenen Enzyme darstellen; dabei wird unerlaubter Weise von Pflanzen auf Tiere und umgekehrt geschlossen. Was davon den Menschen betrifft, geht fast nie daraus hervor. Nach WEIS (342) lassen sich leicht ganz allgemein die Bereiche abstecken, in dem man eine Wirkung nach Zufuhr erwarten kann bzw., ob überhaupt eine Zufuhr notwendig ist. Die Begrenzung dieses Bereichs ist durch folgende Angaben gegeben:

- 1) durch die tägliche Zufuhr mit normal oder knapp bemessener Nahrung
- 2) durch die Ausscheidung mit Stuhl, Harn, Schweiß und sonstigen Sekreten

TABELLE 1: Aufstellung von Enzymen, die von Mineral- und Spurenelementen beeinflusst werden.

Spalte I Das Spuren- (oder Mineral-)Element bildet die prosthetische Gruppe.

Spalte II Das Spuren- (oder Mineral-)Element ist ein aktiver Teil der prosthetischen Gruppe oder dem Enzym selbst einverleibt.

Spalte III Elemente mit einer wichtigen Funktion, deren Bedeutung noch nicht feststeht. Die Elemente brauchen nicht spezifisch zu sein und können sich gegenseitig ersetzen.

Spalte IV Fakultative Aktivatoren.

Spalte V Hemmende Faktoren der enzymatischen Aktivität.

Enzym	I	II	III	IV	V
Kohlenhydrate α -Amylase (Tier)	Cl	Ca, Cl	Na, K, Li, Br, Sr, Mg, Ca, Ba	F, I	Fe, Cu I, Cu
α -Amylase (Malz) Lysozym			K	S_2O_3 CN, S K, Na, Rb, Ca, Th, Al	
Pectin-Polygalacturonidase				S K, Na, Ca, Ba, Fe, Mn, Br, I, SO_4 , NO_3	F, Mg
β -h-Glucosidase Hyaluronidase					
Esterasen Desoxyribonuclease Zoolipasen Phytolipasen			Mg, Mn, (Ca) Ca, Mn, Cl Fe+++ , Al	Ca, Ba Pb, Mn, Na	F, PO_3 , Ag, Cu, Hg++

Enzym	I	II	III	IV	V
Lipoproteinlipase					
Pectase					
Cholinesterase		Ca	Co, Ba, Mg, Cu, Mn	W, Mo, Si I, CN S	F
Acetylcholinesterase			Na, Cl		
Phosphatidcholinesterase			Mg Ca	K, Na, Cl, NO ₃	
Chlorophyllase					
alkalische Phosphomonoesterase I		Zn, Co, Mn, Mg	Ni, Fe++, Ca		SH
alkalische Phosphomonoesterase II				Mg	CN
saure Phosphomonoesterase I					
saure Phosphomonoesterase II		Co	Ca, Mg, Co, Ni		F, Mg
saure Phosphomonoesterase III		Mg	Co	Ni	
Fructose-1,6-diphosphatase		Mg, Mn			Co, Ni, Zn, C
Phytase			Mg Mg		Zn, Fe++, Ag, Cu++, F
Nucleotidasen				Ce, La	
Ribonucleasen			KCl, NaCl NaBr, NaI KCNS, MgSO ₄ CaCl ₂		F, CN
Prostataphosphatase					
Tropinesterasen					
Phosphoprotein-phosphatase					Mo

Enzym	I	II	III	IV	V
Phosphatidik- Säurephosphatase Glycocyaminase Arginindihydrolase Arylsulfatase Desoxyribonucleasen Typ I (Pancreasnuclease) Desoxyribonucleasen Typ II (Urinnclease) Microcococcennuclease		Mg, Mn Mg Ca	Mg Ca	Mn Fe NO ₂ , Cl Ca	Ca, Ba, Mg, Mn F F F
Amidasen Abwehr-Proteininasen Proteasen, allgem. Papainnasen I (Papain) Papainnasen II (Papain) Cathepsinasen Thrombokinasen Bakterielle Endopeptidasen Trypsinasen Rennin Enterokinase Pepsinase Carosinase	 Ca	S S, CN, SO ₂ S ₂ O ₄ S, CN, SH S ₂ O ₃ , SO ₃ Zn, Mn	 K Ca Ca, Mn, NH ₄ , MgSO ₄ Ca Ca H, Cl	 SH Ti, As, SH S ₂ O ₂ , SO ₂ Fe Seltene Erden	Sch-Me Sch-Me, H ₂ O ₂ , I, SeO ₃ Sch-Me (Hg, Cu) PO ₄ , P ₂ O ₅ , F

Enzym	I	II	III	IV	V
Peptidasen		Mg, Mn, Zn, Fe++, Co++	Zn, Co		
Dehydropeptidase I					S, CN
Folsäure-Conjugasen					Hg, Ca
Hefe Polypeptidase					
Aminotripeptidasen					
1-Leucin-Aminopeptidase		Mg	Me Mn	S Zn, Cl, Br, J	CN, S, P ₂ O ₇ , Zn, Fe++, Pb++, Hg++
Aminopolypeptidasen					
Glycyl-dehydropeptidase (im Buch in Spalten dafür keine Angaben)					
1-Cysteiny1-Glycin- Dipeptidasen					
Glycyl-1-Leucyl- Dipeptidase II		Co, Zn	Zn, Co		
Glycylglycin-Dipeptidasen					
Glycyl-1-Leucin- Dipeptidase I		Co, Mn			Zn
Prolinase I		Mn			
Prolinase II		Mn, Cd			
Prolidase		Mn			
tryptische Carboxypolypeptidasen catheptische Carboxypolypeptidasen	Zn	Mg	CN		Ca, (Zn-PO ₄) PO ₄ , P ₂ O ₇ , S, CN, Ag Sn, Hg++, F, Pb++, Cd++, P ₂ O ₇

Enzym	I	II	III	IV	V
Aminopeptidasen Histidase		Mg, Mn		Zn	Cu++, Cd++, Zn++, KCN
DPN- und TPN- Hydrolasen				NO ₃ , NO ₂ , NH ₄	ZN CoI Fe++, I P, Zn, Mn
Aminosäureacylasen Arginindesimidase (Hefe)		Co	Fe++, Co, Ni		
Arginase a		Cd	Cd, V		
Arginase b		Mn	PO ₄	Ca, Fe, Ni	
Citrulinase		AsO ₅ , Mg, Mn, Co, Zn			
Asparaginase			S, CN, As,		Cu, Hg, Ag
Urease		Cd	SO ₃ Mn		Sch-Me, P, B
Glycocarbaminase					
Phosphohydrolasen					
Pyrophosphatase I	Mg		Mn	Al, Mg, Zn, Zr, Th, Pb, Fe, Co La, Ce, Y, CN	Ca
Pyrophosphatase II	Mg		Mn	Al, Mg, Zn, Zr, Th, Pb, Fe, Co, La, Ce, Y, CN	F
Polyphosphatasen			Mg	Ca, Na	K, Ca
ATP-asen I		Mg, Fe, Co	Mg		
ATP-asen II					
Triphosphatase					
Apyrasen					
(ATP-Diphosphatase)					
ATP-Pyrophosphatasen		Mg, Mn, Co, Zn	Ca	Cl, Br Ca, Ba, Al,	CN, F

Enzym	I	II	III	IV	V
Oligometaphosphatasen				Ti, Fe, Ni Cu, Zr, Th, Pb, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Y	
Polymetaphosphatasen			Mn, Mg, Zn, Ca, Pb Mn, Co		Ag, Hn++ Hg++, Cu++, Zn Pb++, (Mn)
Phosphohalogenase					
Hydrolasen mit verschiedenen Substraten					
U-C-Hydrolasen		B ₆ -PO ₄			
Halogeasen				Cl, Br I	
Iod-Tyrosin-Dejodase				Hg	Hg++, Cu++
Di-isopropylfluorphosphat- halogenase			Ca, Mg, Co, Mn		
Transglycosylasen					
Phosphorylase		Mg			
Transphosphatasen (Kinasen)					
Glucose-1-Phosphat- Amylose-Transglucosidase				AsO ₄ AsO ₄	
Saccharase → Ortho- phosphat-Transglucosidase					
Adenylat-Kinase			Mg		

Enzym	I	II	III	IV	V
Creatin-Kinase					
Arginin-Kinase		Mg	Mg		
1,3-Diphosphoglycerat →		Mn			
ADP-Transphosphatase		Mg	K, NH ₄		
Pyruvat-Kinase		K, Mg, NH ₄ , Rb			
Hexokinase		Mg			
Fructokinase		Mg	Mg, Mn	K	
Phosphofructokinase		Mg	K, NH ₄		
Galactokinase		Mg, Mn			
Phosphoglucokinase		Mg, Mn			
Gluconokinase		Mg			
Ribokinase (Transketolase)		Mg			
ATP → Nucleinsäure-					
Transphosphatasen		Mg, F	PO ₄		
Flavokinase					
Adenosinkinase			Mg, Mn		
Phosphoglucomutase			Mg, Mn		
ATP → Nicotinamid-			Mg		F
Mononucleotid-Trans-					
adenylasen		Mg			
ATP → FMN -					
Transadenylaser.		Mg			
ATP → DPN -					
Transphosphatasen		Mg, Mn			
Transaminasen					
.....					
Transaminasen			Mg, NH ₄ , CO ₂		
Transglutaminase			Mn, PO ₄		

Enzym	I	II	III	IV	V
Transaspartase					
Carbamyltransferase		Mg	Mn, PO ₄		
Transmethylassen					
Transmethylassen			Mg, Ca		CN, F, Ca
Transacylasen					
Acyl-aktivierende Enzyme (Acetyl-Co-A) Cholinacetylase		Mg	K, NH ₄ , Rb PO ₄ , Ca, Mg, K		Na, Cs
Spezielle Transferasen					
Transketolase		Mg	PO ₄ S ₂ O ₃ Cu(?)		AsO ₃
Rhodanese					
Anaerobe Transhydrogenasen					
Coenzym III					
Codehydrogenase I = DPN			PO ₄		
Codehydrogenase II = TPN			PO ₄		
Aldehyd → TPN-			PO ₄ , Ca, Ba, Mg, Mn		CN
Transhydrogenase			PO ₄		
Succinate-Dehydrogenasen		Fe		Ca, Al, Co, Seltene Erden	
Formiat → DPN-					
Transhydrogenase			PO ₄		

Enzym	I	II	III	IV	V
Anaerobe Transelectronasen					
TPN-Cytochrom c-Reductase		PO ₄ , PO ₄ Fe ⁺⁺ , PO ₄		CN	Cu, Zn, Mn, Ca, Mg, PO ₄ , P ₂ O ₇ , V
DPN-Cytochrom c-Reductase		Fe ⁺⁺			
Cytochrome a, b, c, f, a ₁ , a ₂ , b ₁					
Aerobe Transelectronasen					
Cytochromoxydase (Warburg's Eisen-Ferment)	Cu	Fe PO ₄ , Ni, Co, V	Cl(!) K, Mg, Ca, Zn, Mn, Al, Fe		
Phenoloxidasen		PO ₄	Mn		CN
Ascorbinsäure-Oxydase	Cu			Cl, Br, NO ₃	CN, S PO ₄ , SO ₄ CN, F P ₂ O ₇
Laccase	Cu				
Urushiol-Oxydasen	Cu				
Ceruloplasmin	Cu	Cu Mn Mg	PO ₄ , Mn		
Uricase	Cu				
Luciferase					
Hydroperoxydasen				Ce	
Peroxydasen		Fe ⁺⁺⁺ Mn, Fe ⁺⁺⁺	NO ₃ , I	F(?)	
Dioxymalein-Säure-Oxydase		Fe ⁺⁺⁺ Fe ⁺⁺⁺			
Cytochrom c-Peroxydase		Fe ⁺⁺⁺			
Ferro-Peroxydase		Fe ⁺⁺⁺			
Lacto-Peroxydase		Fe ⁺⁺⁺			
Myclo-Peroxydase		Fe ⁺⁺⁺			

Enzym	I	II	III	IV	V
(Verdoperoxydase) Indolyl-3-Essig-Säure- Peroxydase Catalasen		Fe, Mn Fe			
Besondere Redoxasen			Fe++ Fe++ Mn	V, B, Fe(?)	
Lipoxydase Homogentisinase Pyrocatechase Milch-Enzym					
Decarboxylasen					
Cocarboxylase (8 Enzyme) Pflanzen-Carboxylasen Pyruvirat-oxydase-Faktor Carboxylase (Pyruvirceldecarboxylase)		PO ₄ Mg Mg PO ₄ Mg Mg, PO ₄ , Mn	Mn Co, Zn		
Benzoylformiat-Decarboxylase Oxalacetat-β-Carboxylasen Malic-Enzyme Malonat-Decarboxylat- Systeme Succinat-Decarboxylat- Systeme		PO ₄ PO ₄ , Mn, Cd, Co Mn PO ₄ PO ₄ , Mn	Mg Mg	Co, Fe, Zn Cu, Cd	Mg
Iso-Zitronen-Säure- Dehydrogenase Pyruvat-Dehydrogenase Bakterielle Amino-Säure- Decarboxylasen (19 Enzyme) Hefe-Decarboxylase		PO ₄ , Mn, Co Mg PO ₄ Mg	Mg Mn Me(?), Fe+++Mn		

Enzym	I	II	III	IV	V
Triosephosphat-Lyase					
Aldolase (Cymohexase)		Me(?)	Zn, Fe++, Co++, Cu Co, Cu	B	
Asparatase	Mg				
Hydratase und Dehydratase					
Aconitase		Fe++			
Enolase	Mg		Mn, Zn	HPO ₄ , H ₂ , BO ₃	CN, S, F, Cu, Hg F, Hg CN, S
Carbo-Anhydratase	Zn	Mg			
Chloroplastinase		Fe, Mn, Mg			
Phosphogluconat-dehydratase					
Isomerasen		PO ₄			
Galactowaldenase					
D-Arabinose-Isomerase					
Glucose-1,6-Phosphomutase			Mg, Mn, Co Mg	B, OH	
Glycerin-3,2-Phosphomutase					
Racemasen			PO ₄		
Alanin-Racemasen					
Glutaminat-Racemase				PO ₄	
C-N- und C-S-Lyase und -Synthasen					
Cystein-Desulphydrasen			Zn, Mn, Mg		
Nicht gruppierte Lyase und Synthasen					
Hydrogenalase	Fe		Mn, PO ₄		

- 3) durch die toxische Grenze, welche den Bereich nach oben abgrenzt oder durch den Beginn einer ausgesprochen pharmakologischen Wirkung
- 4) eventuell noch durch den normalen Gehalt des menschlichen Körpers.

Der zuletzt genannte Punkt bringt in den meisten Fällen keine klare Aussage positiver Art. Im Zusammenhang mit der täglichen Aufnahme ist aber zu erkennen, ob eine stärkere Speicherung stattfindet oder nicht. Dieses Schema mag in vielerlei Hinsicht insuffizient sein, es genügt aber zumeist, um die gezielte Gabe von Spurenelementen mit der Nahrung zu prüfen, bzw. dies gezielt zu verhindern.

Zur Geschichte der Spurenelemente

Seit etwa einhundert Jahren weiß man über die Bedeutung von Spurenelementen, seitdem die Rolle von Eisen, Kupfer und Zink beim Wachstum von Pflanzen und Mikroorganismen erkannt wurde und Klarheit besteht, daß diese Elemente Bestandteile von Atmungs-enzymen und Blutfarbstoffen bei Mollusken sind (352). Später entdeckte man die Bedeutung von Vanadium für die Atmung der Tunikaten. Bei der Aufklärung der Zellatmung und bei Untersuchungen über die Bedeutung von Eisen bei oxidativen Prozessen stellte man fest, daß Metalle bei enzymatischen Prozessen essentiell sein können; aber erst in den vergangenen vierzig Jahren geht man intensiver der Bedeutung der Spurenelemente nach (352). Auf zwei Wegen läßt sich Aufschluß über die Bedeutung für die tierische Nahrung gewinnen: bestimmte Krankheitszustände werden durch ein Element hervorgerufen, wenn es in gewissen Mengen in der Nahrung vorhanden ist, anderer-

seits können endemisch bestehende Krankheiten mit einer spezifisch abgestimmten Diät beseitigt werden. Durch die Fortschritte der Biochemie in den vergangenen 25 Jahren ließ sich in vielen Fällen der Angriffspunkt bei enzymatisch gesteuerten Reaktionen aufklären, bei denen ein Metall Kofaktor ist. Dies ist vor allem auf exaktere analytische Verfahren und Entwicklungen auf dem Sektor der Enzymchemie zurückzuführen, insbesondere auf die radioaktive Markierung, wodurch erst genauere Untersuchungen über Resorption, Verteilung im Körper und Ausscheidung eines Elements möglich wurden.

Zum Problem der Standardisierung

Jede Messung ist nur dann quantitativ sinnvoll, wenn man die gemessenen Werte mit allgemein akzeptierten vergleicht. Die meisten physikalischen, chemischen und biologischen Größen werden durch das Vergleichen mit einem Standard oder einer Kontrollgröße gemessen. Analytische Methoden sind nur so gut wie die zur Quantifizierung benutzten Standards. - Biologische Experimente sind überhaupt nur dann zu verwerten, wenn Kontrollgruppen mitgeführt werden. Das Hauptproblem bei der Spurenelementforschung liegt darin, daß immer nur wenige Untersucherguppen die gleichen Standards zum Vergleich benutzen und daß es fast genauso viele Möglichkeiten gibt, Ergebnisse zu veröffentlichen wie es Laboratorien gibt (331).

Ein Sektor, auf dem sich schon das Konzept des Bezugsstandards - ein Standardmensch - als sinnvoll erwiesen hat, ist der Strahlenschutz. Die Abschätzung von Strahlendosen, ob von Quellen außerhalb oder innerhalb des Körpers stammend, erfordert unter anderem

auch Kenntnis von der Zusammensetzung und Größe der verschiedenen Organe und Gewebe. Obwohl es zwischen verschiedenen Individuen in dieser Hinsicht beträchtliche Unterschiede gibt, schien es ungemein wichtig, ein wohl definiertes "Individuum" zu besitzen, für das Formeln zur Abschätzung von Strahlendosen entwickelt wurden ("Standardmensch"). Die allererste Formulierung der Gewichte und Ausmaße der Organe des Standardmenschen wurde auf der Chalk River Conference on Permissible Dose 1949 erbracht, zu einer Zeit, zu der noch wenig über die elementare Zusammensetzung der Organe bekannt war. Diese Werte liegen in neuerer Fassung vielen der hier zitierten Literaturangaben zu Grunde.

Beziehungen des Spurenelementgehaltes von Boden - Pflanze - Tier

In gleicher Umgebung auftretender Mangel an Spurenelementen bzw. eine Intoxikation beruht bei Mensch und Tier letztlich auf dem Spurenelementgehalt der dort vorhandenen Pflanzen, des Bodens und des Wassers. Mangel und Intoxikation bei Pflanzen und Tieren zeigt sich meistens in einer abgegrenzten Region (= endemisches Vorkommen). Die Erscheinungen werden meist früh erkannt, das schuldige Element wird relativ leicht identifiziert. Spurenelementmangelzustände, Intoxikationen und sonstige Unregelmäßigkeiten beim Menschen dagegen verlaufen in der Regel viel milder, treten nur selten endemisch auf und werden wegen der vielen in Frage kommenden Faktoren nur schwer erkannt. Der Bedarf des Menschen an solchen Elementen ist im Vergleich zu Zuchttieren kleiner, da der Mensch eine kleinere Wachstumsrate hat. Die menschlichen Nahrungsquellen sind meist so gestreut, daß es kaum zu endemischen Zuständen kommt, weil irgendwelche Negative an Spurenelementen durch Positive

aus anderen Nahrungsmitteln ausgeglichen werden. Die industrielle Aufbereitung von Nahrungsmitteln birgt einerseits die Gefahr des Spurenelementverlustes in sich, andererseits besteht durch Kontamination die Möglichkeit, daß die durch Lagerung, Transport und Konservierung entstandenen Verluste ausgeglichen oder gar überkompensiert werden.

Neben diesen Faktoren darf nicht vergessen werden, daß auch eine pathologische Resorption (z.B. durch Darmschäden) zu einem Ungleichgewicht des Spurenelementhaushaltes führen kann. Nur dann, wenn ein Individuum Nahrungsmittel aus einer geographischen Region bezieht oder die Ernährung sehr einseitig ist, kann sich - eine ausreichende Nahrungsquantität vorausgesetzt - ein geographisch bedingter Mangelzustand für den Menschen ergeben.

Homöostase bei Spurenelementen und Essentialität bei Spurenelementen

Nach SCHROEDER und BALASSA (258) müssen sieben Bedingungen erfüllt sein, um eine physiologische Rolle eines Spurenelements bei Lebewesen, speziell dem Menschen, vermuten zu lassen.

- 1) Das Element muß ubiquitär sein (in der Erdkruste und im Meereswasser) und somit eine ständige Aufnahme bei genügend hoher Konzentration erlauben.
- 2) Die chemische Struktur des Elements muß derart sein, daß es in physiologischen Reaktionen teilnehmen kann.
- 3) Die Atomzahl sollte niedriger sein als bei den bisher als essentiell erachteten Elementen.

- 4) Das Element muß die Plazentarschranke passieren können und milchgängig sein, um die Versorgung während der Perinatalperiode gewährleisten zu können.
- 5) Die Gewebeskonzentration des Elements muß während des gesamten Lebens konstant sein oder darf höchstens auf Grund eines Mangels mit dem Alter absinken.
- 6) Das Element darf bei oraler Gabe der auch in der Natur vorkommenden Oxidationszahl nur gering toxisch sein.
- 7) Ein Homöostasemechanismus muß für das Element bestehen:
 - a) Das Element muß im Gewebe vorkommen
 - b) mit zunehmendem Alter darf kein wesentlicher Anstieg der Organkonzentration stattfinden
 - c) das Element muß mit der Nahrung in hinreichender Menge zugeführt werden
 - d) das Element muß in löslicher Form in der Nahrung nachgewiesen werden.

LIEBSCHER und SMITH (169) glauben, mit Hilfe von statistischen Methoden angeben zu können, ob ein Element essentieller Nahrungsbestandteil ist oder nicht.

Allgemein kann man sagen, daß ein Element dann essentiell ist, wenn sein Fehlen Mangelerscheinungen hervorruft und die so entstehenden Symptome durch ausreichende Gaben dieses Elements zu beheben sind. Bei einigen Elementen korreliert dieser Mangelzustand mit einer abgesunkenen Blut- oder Organkonzentration. Gegenwärtig gelten für Säuger Chrom, Kobalt, Mangan, Molybdän und Selen als essentiell.

Die Möglichkeit, bisher nicht aufgeklärte Krankheitszustände in einen Zusammenhang mit Spurenelementen zu bringen, hat verständlicherweise Tür und Tor für Hypothesen und Spekulationen geöffnet, weswegen dieses Thema bei seriösen Untersuchern bisher häufig gemieden wurde und andererseits Spurenelementzusätze zu Arzneispezialitäten weit verbreitet sind.

Bei verschiedenen Erkrankungen wurde eine Spurenelementätiologie diskutiert, wenn man deutliche Änderungen der Blutkonzentration eines Elements beobachtete; oft wurde auch die Gabe von Spurenelementen in die therapeutischen Überlegungen einbezogen. So verschiedenartige Krankheiten wie Krebs, Arteriosklerose, Hypertonie, Arthritis, Porphyrrie, Lupus erythematodes und multiple Sklerose werden in diesem Zusammenhang genannt, wenn auch bisher die Überlegungen einer wissenschaftlichen Kritik kaum standhielten, zumal quia oder propter bei Spurenelementveränderungen nicht recht zu trennen sind.

T I T A N

Titan (Ti), Atomgewicht 47,9 - Ordnungszahl 22, sieht stahlähnlich aus, ist duktil und gut schmelzbar. Bei geringem spezifischen Gewicht besitzt es große Festigkeit. Bei gewöhnlicher Temperatur wird Titan von Luft und Wasser nicht angegriffen. Mit einem Durchschnittsgehalt von 0,41 % in der Erdkruste steht es an 10. Stelle der diese zusammensetzenden Elemente; somit ist es ein häufiges Element. Titan wird dort verwendet, wo es auf Gewichtsparsnis bei hoher Festigkeit und Korrosionsbeständigkeit ankommt (Flugzeugbau, chemische Industrie). Meist wird es mit zwei oder drei anderen Metallen legiert.

Titan in Wasser und Luft

Frischwasser verschiedener Herkunft zeigte Titanwerte zwischen 0 - 140 $\mu\text{g/l}$ (249). Nach BOWEN (26) enthält Frischwasser 8,6, Seewasser 1 $\mu\text{g Titan/l}$. HETTCHE (129) untersuchte den Titangehalt in Hamburger Straßenaub. In 0,217 mg Staub $/\text{m}^3$ wurden bei den von Dezember 1961 bis November 1962 dauernden Messungen 0,459 $\mu\text{g Ti}/\text{m}^3$ Luft festgestellt, im Vergleich hierzu in Dortmund (128) 0,625 μg . Nach BOWEN (26), der ebenfalls Angaben über Titan in Industrieluft machte, liegen die Konzentrationen in englischen Städten bei 0,01 - 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, in nordamerikanischen Städten zwischen 0,04 und 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Nach amerikanischen Angaben ist die Konzentration in der Luft geringer als 0,03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (314; 1).

Titan in Nahrungsmitteln

Der Gehalt in den gängigen Nahrungsmitteln ist sehr unterschiedlich. Milch, Käse, Lamm- und Rindfleisch enthalten kein Titan, Butter und Weizenkeimöl viel. Tabelle 2 (249) gibt einen Überblick über den Titangehalt verschiedener Nahrungsmittel. Die von SCHROEDER et al. (249) untersuchte Großküchennahrung enthielt insgesamt 105,4 $\mu\text{g Ti/Tag}$, von denen 9,2 auf das Frühstück entfielen, 50,7 auf das Mittagessen und 45,5 auf das Abendessen (Zusammensetzung siehe unter Zirkonium). Aus dieser Zusammenstellung läßt sich leicht erkennen, daß die eigentlichen, für die Kalorienzufuhr nötigen Nahrungsmittel wie Käse, Nudeln, Kartoffeln, Brot u.a. nur geringe Mengen Titan enthalten.

Umgerechnet enthält

das Frühstück	0,01
das Mittagessen	0,06
das Abendessen	0,05

$\mu\text{g Titan/g Frischgewicht.}$

TABELLE 2: Titan in Nahrungsmitteln
($\mu\text{g/g}$ Frischgewicht)

Milchprodukte

homogenisierte Milch	0
Magermilchpulver	0
Schweizerkäse (aus Wisconsin)	0
Ziegenkäse (aus Vermont)	0
Butter	2,49
Eier (vom Huhn)	0

Fleisch und Fisch

Kotelett (Lamm)	0,01
Kotelett (Schwein)	1,84
Huhn (Magen)	1,43
Huhn (Brust)	0,16
Huhn (Haut)	0,76
Schellfisch	0,78
Heilbutt	0,06
Heilbutt (Haut)	0,70
Austern, frisch	0,14
Muscheln, frisch, weich	0,04
Muscheln, frisch, hart	0,18
Kammuscheln (frisch)	0,75
Skrimps	0,88
Hummer (Schere)	0,17
Hummer (Schwanz)	0,02
Hummer (Schale)	0,31

Getreide

Mais	0,06
Cornflakes	0,40
Maisöl	0,83
Weizenmehl (USA)	0,41
Weizenmehl (Japan)	0,99
Roggen (für die Saat)	0,01
Hafermehl	0,23
Reis, poliert (USA)	0
Reis, unpoliert (Japan)	0,41

Gemüse

Kartoffeln	0,14
Zwiebel (weiß)	0,02
Zwiebel (gelb)(Spanien)	0,35
Knoblauch	0,28
Rote Beete	0,01
Karotten	0,08 - 0,3
Bohnen, grün	0,05 - 0,08
Bohnen, getrocknet (gelb)	0,15
Linsen	0,06
Kohl	0 - 0,6
Sauerkraut	0,41
Kohlrabi	0,05 - 0,34
Blumenkohl	0
Gurke	0 - 0,3
Pfeffer, grün	0,04
Pfeffer, rot	0,72
Pfeffer, gelb	0,93
Spinat	0
Salat	1,70 - 2,42
Rhabarber	0,02

Obst

Birne	0,20
Apfel	0,03
Pflaume	0,15
Pfirsich	0,04
Blaubeeren (wild)	0
Rosinen	0,12
Tomate, frisch	0
Tomatenmark	0,25
Orangenschale	0,82

Gewürze

Gewürznelken	6,3
Thymian	5,03
Chillipuder	2,70
Pfeffer, schwarz, gemahlen	15,84
Seesalz, handelsüblich	0,25

Nach BOWEN (26) beträgt die Titanaufnahme bei einem 70 kg schweren Menschen (bei 750 g Trockennahrung) ca 1 bis 10 mg Ti bzw. TiO_2 pro Tag.

Titan im Organismus

Titan konnte von TIPTON (324) beim Neugeborenen nicht nachgewiesen werden, auch bei 2/5 der von SCHROEDER et al. (249) untersuchten Neugeborenen fehlte Titan. In Tabelle 3 sind die mittleren Lungen- und Nierenkonzentrationen (nach Lebensjahrezehnten aufgeschlüsselt) angeführt; allerdings sind nur solche Proben angegeben, die überhaupt Titan enthielten. Die Tabelle weist aus, daß die Titankonzentration in der Lunge nach dem 3. Lebensjahrezehnt stark zunimmt. In der Niere ist dieses Phänomen dagegen nicht nachweisbar. Ebenso sind die Konzentrationen und die Häufigkeit des Vorkommens in der Aorta und der Haut in acht Lebensjahrezehnten sehr konstant. Außer der Lunge gibt es wohl keine bevorzugte Ablagerungsstelle im Körper, jedenfalls keine solche, in der die Konzentration im Laufe des Lebens zunimmt. Nach TIPTON (332) entfallen 49,1 % des Körpertitans auf Lunge und Lymphknoten.

Tabelle 4 gibt die Titankonzentrationen in verschiedenen Organen wieder. Die durchschnittliche Konzentration von Titan im Menschen wurde von MAILLAND und ETTORI (173) mit 0,015 - 0,11 $\mu\text{g/g}$ - entsprechend 0,75 - 5,5 $\mu\text{g/g}$ Asche - bestimmt. Der Gesamtgehalt des Körpers dürfte bei etwa 9 mg liegen (Standardmensch mit 70 kg Gewicht) (332).

Da - abgesehen von der Lunge - Titan im menschlichen Organismus nicht zu akkumulieren scheint, läßt sich die Titan-Bilanz leicht überschlagen. Für mittlere Titanmengen in der Nahrung gilt nach Werten von

TABELLE 3: Mittlere Titankonzentrationen in Lunge und Niere in Abhängigkeit vom Lebensalter (ug Ti/g Asche)

Alter	Lunge		Niere	
	Konzentration	Nachweisbarkeit (% der Fälle)	Konzentration	Nachweisbarkeit (% der Fälle)
0 - 45 Tage	12,2	58,3	32,9	61,9
45 T. - 10 Jahre	31,0	66,7	9,6	42,3
11 - 20 Jahre	145	100	18,6	20,0
21 - 30 Jahre	196	100	7,0	19,0
31 - 40 Jahre	>316	100	21,0	28,6
41 - 50 Jahre	>329	100	27,2	25,9
51 - 60 Jahre	>576	100	18,4	40,7
61 - 70 Jahre	507	100	11,4	28,6
71 - 80 Jahre	>1,460	100	43,6	83,3
80 - 84 Jahre	318	100	----	0

TABELLE 4: Titankonzentrationen in verschiedenen Organen/Geweben.

Organ/Gewebe	µg/g Asche (157)	µg/g Trocken- gewebe (326)	µg/g (101)	µg/g Asche (327)
Prostata	550			
Magen	330			
Dünndarm	260			
Lunge	180	11,0		5-200
Leber	150	<0,2		
Niere	70	<0,2		
Muskulatur	100	<0,2		
Gehirn		<0,3		
Herz		<0,2		
Haar		0,54		
Serum			0,0 - 0,18	

SCHROEDER et al. (249) sowie PERRY und PERRY (220):

<u>tägliche Aufnahme (ug)</u>	<u>tägliche Ausscheidung (ug)</u>
mit der Nahrung ca 300 (100-3000)	mit dem Urin 10,2
mit dem Wasser ca 2,1	mit den Faeces 290
mit der Luft ca 0,75	Lungenretention 0,4
insgesamt: ca 300	insgesamt: ca 300

Man sieht, daß nur zwischen 0 und 3 % des zugeführten Titans aus dem Darm resorbiert wird und via Niere wohl überwiegend zur Ausscheidung gelangt. Die geringe Resorptionsquote läßt den Schluß zu, daß für Titan ein intestinaler Resorptionsblock vorliegen muß, wobei dieser sowohl biochemisch als auch durch die geringe Löslichkeit der Titanverbindungen im Gastrointestinaltrakt bedingt sein kann.

Biologische Wirkungen

Im menschlichen Körper rangiert Titan in der Häufigkeit des Vorkommens an 14. Stelle. Hauptspeicherorgane sind Haut und Lunge. In den Geweben kommt Titan signifikant häufig zusammen mit anderen Metallen vor: mit Aluminium im Rektum, Omentum und Ovar, Haut, Trachea und Lunge; mit Barium wird es in Lunge, Omentum und Haut angetroffen; mit Eisen in Rektum und Trachea. Vanadin ist ein Partner in der Haut, Bor im Rektum. Welche Bedeutung diesem gemeinsamen Auftreten in den verschiedenen Organen zukommt, ist vorläufig noch unklar (249). Die Struktur des Titanatoms erscheint ideal für seine Wirkung als Biokatalysator. Titan kommt nämlich in drei Oxidationszahlen vor und hat die Tendenz, Elektronen abzugeben, wodurch es theoretisch ein starkes

Reduktionsmittel ist. Seine Koordinationszahl ist 6. Es bildet wenige Chelate mit organischen, zumeist sauerstoffhaltigen Reaktionspartnern (10). Sein Atomradius ist ähnlich dem anderer Übergangselemente. Dadurch kann Titan Vanadium, Eisen, Kobalt, Nickel und Zink gut substituieren. Titanverbindungen sind vermutlich ungiftig (194), allerdings stehen genaue Angaben nicht zur Verfügung. Eine Zeit lang nahm man an, daß die Titankonzentration der Haare in Beziehung zu deren Farbe stehe (155); SCHROEDER et al. (249) konnten diese Hypothese allerdings nicht bestätigen. Die Tatsache, daß bei Neugeborenen Titan kaum nachgewiesen werden kann, läßt die Vermutung aufkommen, daß dieses Element für den Menschen **n i c h t** essentiell ist; es ist ohnehin unwahrscheinlich, daß ein ubiquitär vorkommendes Element eine bedeutende metabolische Funktion besitzt, ohne daß es konstant in menschlichen Geweben auftritt. Am ehesten würde eine derartige Rolle des Lungen- oder Hauttitans einleuchten: nimmt man ein tägliches Atemvolumen von 15 m^3 an, so würden bei einer mittleren Titan-Luftkonzentration (minimal $0 - 0,01 \text{ ug/m}^3$, maximal $0,1 - 0,3 \text{ ug/m}^3$) etwa $0,75 \text{ ug/Tag}$ in die Lungen aufgenommen. Wenn all dieses Titan im Körper verbliebe, würde es 10 Jahre dauern, bis die durchschnittliche Menge von 2,8 mg in der Lunge angereichert wäre. Sollte alles Lungentitan aus der Luft stammen, so könnte man bei einem 45-jährigen Menschen (entsprechend Tabellen 3 und 4 Träger von 3,6 mg Lungentitan) ausrechnen, daß sich diese Menge in einem Zeitraum von 13 Jahren angereichert hat. Auf Grund all dieser Überlegungen kann gesagt werden, daß etwa ein Drittel des eingeatmeten Titans in der Lunge retiniert wird (vorausgesetzt alles Lungentitan stammt aus der Luft).

Verteilung von Titan in karzinomatösen und normalen Lungen

PFEILSTICKER (222) hat die Konzentration von Titan in karzinomatösem Lungengewebe in toto mit $0,5 \mu\text{g/g}$ gemessen. In der Umgebung des Karzinoms war die Titankonzentration $1,2 \mu\text{g/g}$, in der gesunden Vergleichslunge hingegen $0,5 \mu\text{g/g}$. In der menschlichen Lunge zählt TiO_2 zu den inerten Stäuben, da eine fibroblastische Reaktion fehlt; zudem findet keine Penetration in das Interstitium statt. Eine Elimination über die Lymphwege scheint kaum zu existieren, denn nur etwa 5 % des retinierten TiO_2 wurden in den Lymphknoten wiedergefunden. Die Konzentration in den Lymphknoten ist dabei nicht einmal halb so groß wie in der Lunge. Ferner findet ein bevorzugter, gleichwohl aber sehr langsamer Lymphtransport zur Gegenseite statt (83).

Zusammenfassung

Das zu den häufig vorkommenden Spurenelementen zu rechnende Titan findet sich im Wasser zwischen 0 und $140 \mu\text{g/l}$, in der Luft um $0,500 \mu\text{g/m}^3$. Milch, Käse, Lamm- und Rindfleisch enthalten kein Titan, Butter, Salat, Schweinekotelett und schwarzer Pfeffer besonders viel.

Während beim Neugeborenen Titan nicht regelmäßig nachgewiesen werden konnte, ist der Gehalt des Körpers an Titan im Lauf des Lebens ziemlich konstant, lediglich die Lungenkonzentrationen steigen mit zunehmendem Alter an. Im Durchschnitt ist die Titankonzentration im Körper $0,75 - 5,5 \mu\text{g/g}$ Asche. Der Körpertitangehalt wird auf 9 mg geschätzt. Die tägliche Aufnahme und Ausscheidung beträgt ca. 300 μg . Eine biologische Funktion kommt Titan beim Menschen offenbar nicht zu, ebenso ist Titan ver-

mutlich ungiftig. Es besteht eine signifikante Kombination mit anderen Metallen in verschiedenen Organen, deren Bedeutung noch unklar ist.

Z I R K O N I U M

Zirkonium, Atomgewicht 91,22 - Ordnungszahl 40, ist ein verhältnismäßig weiches, biegsames und hämmerbares Metall. Es steht an 20. Stelle der Häufigkeitstabelle der die Erdkruste zusammensetzenden Elemente (102). Es ist somit häufiger als Nickel, Zink, Kupfer und Blei. Industriell wird Zirkonium beim Reaktorbau und zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften von Aluminium- und Magnesiumlegierungen verwendet.

Es gibt die vielfältigsten Möglichkeiten, durch die der Mensch einer unnatürlichen Zirkoniumzufuhr ausgesetzt ist. Die häufigste ist vermutlich die weit verbreitete Verwendung von Zirkonium-Oxi-Chlorid-haltigen Desodorantien; diese Verbindung ist gut löslich (322), wohingegen die in Hautcremes enthaltenen Zirkoniumsalze unlöslich sind. Weiteren Kontakt mit Zirkoniumverbindungen hat der Mensch in Form von Imprägniermitteln, Farbstoffen und keramischen Produkten. In reiner Form wird Zirkonium in Feuersteinen handelsüblicher Feuerzeuge verwendet.

Zirkonium im Wasser

SCHROEDER et al. (258) geben folgende Werte für Zirkonium im Wasser an

Wasserleitung (Vermont)	650 µg/l
ein Seeufer (New Hampshire)	50 µg/l

desgl. in der Tiefe des Sees	120 µg/l
Connecticut-River (Vermont)	200 µg/l

Zirkonium in Nahrungsmitteln

Die Angaben von SCHROEDER et al. (258) sind in die Tabelle 5 übertragen.

Vorkommen im Organismus

Der Zirkoniumgehalt in menschlichen Geweben und Flüssigkeiten wird von SCHROEDER et al. (258), ICRP (146) und GOFMAN et al. (101) angegeben (s. Tabelle 6).

Auffälligerweise ist Zirkonium auch im Gehirn nachweisbar, was bei Spurenelementen selten ist (35; 119; 302; 325; 333).

Der menschliche Organismus enthält etwa 420 mg Zirkonium (332), was einer Konzentration von 6 µg/g Gewebe entspricht. Im Vergleich zu den 100 mg Kupfer und 1200 mg Rubidium im Körper des 70 kg schweren Standardmenschen (233) rangiert Zirkonium somit mengenmäßig in einer Mittelstellung. Ca. 67 % des Körperzirkoniums befinden sich im Fettgewebe. Die tägliche Aufnahme von Zirkonium kann man nach einem von SCHROEDER et al (258) durchgerechneten Speiseplan einer Großküche ermitteln:

F r ü h s t ü c k: Grapefruitsaft, Haferschleim, Pfannkuchen, Sirup, Toast, Butter, Kaffee mit Milch und Zucker;

M i t t a g e s s e: gebratenes Schweinefleisch mit Sauce, Kartoffelbrei, Sauerkraut, Brot mit Butter, Kaffee sowie Apfelmus;

Tabelle 5 : Zirkoniumkonzentrationen in
Nahrungsmitteln (ug Zr/g Frischgewicht)

Getreide

Weizenkörner	2,86
Weißbrot	0
Weizenkeimbrot	0,38
Haferkörner	6,59
Hafermehl	3,74
Mais	1,02
Reis, braun (USA)	3,09
Reis, unpoliert (Japan)	1,28
Reis, poliert (Japan)	0,78
Reis, poliert (Madagaskar)	1,25
Buchweizen	2,43

Getränke und Gewürze

Tafelsalz	2,00
Seesalz	8,25
Würfelzucker	0
Kaffee, Pulver	6,45
Tee, Pulver	11,71
Thymian, gemahlen	5,80
Kümmel, Körner	5,18
Pfeffer, schwarz, gemahlen	2,97
Senf, schwarz	3,29
Paprika	9,72
Gewürznelken	2,02
Ingwer	6,05

Fette und Öle

Baumwollsaamenöl	5,66
Erdnußöl	3,99
Leinsaamenöl	6,30
Lebertran	4,95
Maisöl	3,98
Schweineschmalz	0,98

Molkereiprodukte

Milch, kuhfrisch	0,80
Vollmilch	0,96
Milchrahm	5,00
Butter	6,64
Käse (Gorgonzola)	2,04
Käse (Schweizer)	5,64
Ei (gesamt)	1,23
Eiweiß	1,12
Eigelb	0,63

Fleisch und Geflügel

Hackfleisch	0,86
Rind, Leber	0,18
Rind, Niere	0
Schwein, Lende	1,25
Schwein, Leber	2,23
Lammkotelett	3,81
Huhn, Bein	0,20

Fischereiprodukte

Shrimps, frisch, gefroren	0,56
Muscheln, frisch, gefroren	1,26
Kammuscheln, frisch	0,23
Heilbutt	0,48
Kabeljau	0
Scholle, Filet	0,80
Bückling	1,17
Schillerlocke, aus der Dose	0,21
Sardinen, aus der Dose	0,65

Obst und Gemüse

Orange (Florida)	0,05
Birne	0,14
Pfirsich	1,09
Apfel (Mac Intosh)	0,31
Melone	0,51
Rosinen	1,50
Brasilnüsse	1,17
Walnüsse	1,88
Erdnüsse	3,07

Gemüse

Erbsen, grün, frisch	4,24
Rote Beete	0,31
Rüben	1,20
Spinat	0,55
Knoblauch	3,15
Rhabarber	1,10

TABELLE 6: Zirkoniumkonzentrationen in verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten.

Organ	SCHROEDER et al. ug/g Frischgewicht	ICRP ug/g Trockengewicht	GOFMAN et al.
Herz	1,81	< 4	
Lunge	3,46	< 3	
Niere	2,70	< 4	
Leber	6,28	< 4	
Gehirn	2,61	< 4	
Muskel	2,63		
Milz	1,88		
Pankreas	2,06		
Hoden	1,37		
Magen	1,64		
Jejunum	0,76		
Fettgewebe	18,7		
Serum	40 ug%		0-20ug%
Erythrozyten	6,81		
Urin	0,0		

A b e n d e s s e n: überbackene Makkaroni mit Käse, Orange, Grapefruit und Banane auf Salat, Brot mit Butter, Tee und Wackelpeter.

	<u>Frischgewicht</u>	<u>ug Zr/g</u>	<u>Gesamt-Zr (ug)</u>
Früstück	766,0	2,26	1731,20
Mittagessen	860,8	1,61	1385,90
Abendessen	898,7	0,53	476,30
insgesamt	2525,5	1,46 (durchschnittl.)	3593,40

Hieraus kann man ableiten, daß entsprechend den Eßgewohnheiten zwischen 1 und 9 mg Zirkonium täglich aufgenommen werden, je nachdem ob (bei gleicher Kalorienzahl) eine kohlenhydratarme oder - reiche Ernährungsweise bevorzugt wird. Man sieht, daß täglich mehr Zirkonium als beispielsweise Mangan zur Aufnahme kommt. Es besteht deshalb wohl Berechtigung, Zirkonium zu denjenigen Spurenelementen zu rechnen, die der Mensch in relativ großen Mengen zu sich nimmt. BOWEN (26) hingegen gibt die täglich zugeführte Menge für einen 70 kg schweren Menschen (Trockennahrungsgewicht 750 g) mit etwa 0,1 mg an.

Die Tagesbilanz läßt sich etwa folgendermaßen abschätzen (258):

<u>Zr-Aufnahme (ug)</u>		<u>Zr-Ausscheidung (ug)</u>	
mit der Nahrung	3500	mit den Faeces	4150
mit dem Wasser	650	mit dem Urin	0
mit der Luft	?	sonstige	?
insgesamt	4150 ug	insgesamt	4150 ug

Nach TIPTON et al. (330) beträgt die Urinausscheidung 140 ug täglich. Die relativ hohe Aufnahme liegt in der Größenordnung der lebensnotwendigen Spurenelemente Mangan, Zink, Aluminium und Rubidium (253).

Die Bilanz läßt vermuten, daß mit zunehmendem Lebensalter keine Akkumulation erfolgt - ebenso wie bei den Spurenelementen, die in etwa gleich großen Mengen mit der Nahrung zugeführt werden. Die Ausscheidung erfolgt vermutlich - wie bei anderen kationischen Spurenelementen - via Leber/Galle.

Es liegen noch keine Angaben darüber vor, wie hoch die Resorptionsquote ist bzw. wieviel Prozent des Zirkoniums in Form nichtlöslicher Verbindungen gar nicht resorbierbar sind.

Toxikologie

Die bisher nur in Tierversuchen getestete Toxizität von Zirkonium scheint gering zu sein. Selbst bei einer Nahrung mit einem Zirkoniumanteil bis zu 20 % Zirkoniumoxid waren bei Langzeitversuchen keine schwerwiegenden Veränderungen festzustellen (270). Daraus läßt sich schließen, daß entweder eine ungewöhnliche, hohe Homöostase für Zirkonium existiert oder die Darmlöslichkeit sehr gering ist. Auch nach Injektion waren keine deutlichen Veränderungen zu beobachten. Über Langzeitteste zur Prüfung auf Kanzerogenität wird in der Literatur nicht berichtet.

Zusammenfassung

Der Mensch kommt durch viele Dinge des täglichen Lebens mit Zirkonium in Kontakt. Die Konzentration im Wasser liegt zwischen 50 und 650 µg/l. Unter den Nahrungsmitteln sind vor allem Getränke und Gewürze, Fette und Öle reich an Zirkonium. Die tägliche Auf-

nahme und Ausscheidung liegt bei 415 ug. Die Resorptionsquote ist unbekannt. Die Ausscheidung erfolgt fast nur mit den Faeces. Der menschliche Organismus enthält etwa 420 mg Zirkonium. Besonders hohe Gewebskonzentrationen finden sich in der Leber, den Erythrozyten und dem Fettgewebe, doch entsteht im Laufe des Lebens keine Akkumulation. Nach den SCHROEDERSchen Kriterien verhält sich Zirkonium wie ein essentielles Spurenelement, wenn auch die Möglichkeit diskutiert werden muß, daß hier eine natürliche Kontamination ohne physiologischen Effekt besteht. Die Toxizität scheint gering zu sein. Bei Zirkonium sind die Forderungen SCHROEDERS für die Existenz eines Homöostasemechanismus erfüllt: aus den o.a. Angaben über die Gewebskonzentrationen geht hervor, daß Zirkonium aus der Nahrung resorbiert wird und über den Verdauungstrakt zur Ausscheidung gelangt. Die hohen Leberkonzentrationen lassen vermuten, daß diesem Organ eine gewisse Schlüsselstellung für die Exkretion zukommt. Auf welche Weise und an welcher Stelle Zirkonium in den verschiedenen Organen und Geweben deponiert wird, ist ebenso unbekannt, wie und wo der Turn-Over stattfindet und worin die biologischen Wirkungen zu suchen sind.

V A N A D I U M

Vanadium, Atomgewicht 50,94 - Ordnungszahl 23, ist im Reinzustand ein hellstahlgraues Metall. Es gibt zwei stabile natürliche und etwa sieben instabile künstliche Isotope. Das Metall ist kalt hämmer- und schmiedbar. Vanadium neigt stark zur Nildung von Carbiden, Nitriden und Siliziden. Mit einem Gehalt von 0,014 % steht es an 24. Stelle der die Erdkruste bildenden Elemente, ist also häufiger

als Zink und Kupfer. Vanadium ist außerordentlich stark verbreitet und kommt in zahlreichen Mineralien vor. Vanadin wird von vielen Pflanzen und Meeresbewohnern angereichert, findet sich daher auch in geringeren Mengen in vielen Kohlen und im Erdöl und deshalb auch in Verbrennungsrückständen, besonders in Ruß und Flugasche von Ölfeuerungen, in denen Vanadiumgehalte bis zu 30 % vorkommen. Industriell findet Vanadium als Legierungsmetall und gleichzeitig als Desoxidationsmittel und Stickstoffbinder für Stähle Verwendung (Festigkeitssteigerung durch Bildung von Vanadincarbid).

Im Zeitalter der Metalltherapie wurden die Vanadiumverbindungen für die Behandlung der verschiedenartigsten Krankheitsbilder verwandt: als Antianämicum, Tuberculostaticum und Spirochätenmittel, als Antisepticum, zur Steigerung der Infektabwehr und als Tonicum zur Appetitanregung und Hebung des allgemeinen Gesundheitszustandes (33). Offensichtlich war dabei Vanadium nicht sehr toxisch, da die verwandten Dosen von Na-V-Tartrat bei der i.m. Injektion bei 150 mg lagen, während bei oraler Applikation zwischen 1 und 8 mg Metavanadat (290) gegeben wurden. Die therapeutische Nutzung von Vanadiumverbindungen ist jedoch seit mehr als drei Jahrzehnten weitgehend verlassen worden.

Vanadium in Wasser und Luft

SÖREMARK (295) gibt die durchschnittlichen Vanadiumgehalte an verschiedenen Entnahmestellen wie folgt an (ug/l):

		<u>Trinkwasser</u>
Atlantik	4,6	Boston $1,1 \times 10^{-1}$
Ostsee	0,4	New York 0,4 "
Maelarsee (Schweden)	0,1	Chicago 1,4 "

Oslo $0,6 \times 10^{-1}$
Kiruana 0,8 "
Stock- 5,0 "
holm

Der Rhein bei Mainz enthielt 5,0 (0,5 - 9,8) ug V/l,
Mainzer Trinkwasser 0,3 ug/l (230).

BOWEN (26) gibt global für Frischwasser 1,0, für
Seewasser 2,0 ug/l an. HETTICHE (129) untersuchte
den Vanadiumgehalt der Hamburger Straßenluft. Bei
0,217 mg Staub /m³ Luft wurden bei den über ein
Jahr dauernden Messungen im Durchschnitt 0,076 ug
Vanadium /m³ Luft ermittelt. Im Vergleich dazu lie-
gen die Werte in Dortmund mit 0,145 ug/m³ Luft we-
sentlich höher (128).

Vanadium kommt in Form von ⁵⁰V als natürliches
Radionuclid (beta-Strahler) vor (26). Nach BOWEN (26)
ist der Vanadiumgehalt der Luft in nordamerikanischen
Industrieregionen 0,001 - 0,1 ug/m³, in britischen
Industriestädten nur 0,001 - 0,04 ug/m³. In ländli-
chen Gegenden der USA wurden 0,0005 - 0,024 ug/m³
gemessen (1; 314). Vanadium kommt im Erdöl und seinen
Folgeprodukten Diesel-und Heizöl vor, bei deren Ver-
brennung es in die Luft gelangt (7). Dadurch ist
nach SCHROEDER (264) die doppelt so hohe Vanadium-
konzentration der Luft in den Wintermonaten im Ver-
gleich zu den Sommermonaten erklärbar.

Vanadium in der Nahrung

Analysen von vielen Nahrungsmitteln (248; 294) zeig-
ten einen sehr unterschiedlichen, im allgemeinen
jedoch recht hohen Vanadiumgehalt (s. Tabelle 7).

TABELLE 7: Vanadiumgehalt verschiedener Nahrungsmittel.

	<u>SCHROEDER et al.</u> (ug/g Frisch- gewicht)	<u>SOREMARK</u> (ug/g Asche)
<u>Molkereiprodukte und</u>		
<u>Milch</u>		
Magermilchpulver	6,52	$0,5 \times 10^{-3}$
Vollmilch	0,01	$0,18 \times 10^{-3}$
Butter	0,0	
Käse (Schweizer)	0,0	
Eigelb	0,68	
Eiweiß	0,37	
<u>Fisch und Fleisch</u>		
Kammuscheln	2,1	
Austern	0,11	
Hummer	5,1	16,1
Heilbutt	0,0	
Kabeljau (getrocknet)	0,96	
Makrele (frisch)		0,20
Forelle (Fleisch)		0,06
Sardinen (Norwegen)		0,20
Sardinen (Portugal)		0,46
Rinderniere	0,0	
Schwein (Leber)	0,0	
Schwein (Niere)	0,0	
Schwein		$<10^{-4}$
Lammkotelett	0,0	
Lammleber	0,0	
Kalbsleber (Stockholm)		0,51
Kalbsleber (Boston)		0,11
Aspik	12,59	2,5
Hühnerbrust	0,14	
<u>Gemüse</u>		
Kartoffeln	1,49	$0,93 \times 10^{-2}$
Rote Beete	0,88	
Karotten	0,99	$<10^{-4}$

Radischen	3,02	7,9
Rüben, gelb	0,73	
Rübe, grün	1,47	
Rübe, weiß	0,0	
Zwiebel	0,06	
Knoblauch	0,0	
Erbsen, grün	3,27	
Salat	1,08	2,8
Linsen (getrocknet)	6,0	
Kohl	1,75	
Dill		4,6
Gurke		0,38
Tomate	0,0	0,04
Blumenkohl		0,09

Obst

Banane	0,06	
Birne	0,05	<10 ⁻⁴
Floridaorange (klein)	0,18	
Apfel (Mac Intosh)	0,0	
Erdbeere (wild)		0,72
Erdbeeren		0,66
Haselnüsse	1,92	
Erdnüsse	0,0	
Walnüsse	0,26	

Getreide und Cerealien

Weizensaat	0,0
Weizen (auf Walderde)	2,3
Weißbrot	0,07
Makkaroni	3,33
Hafer	1,63
Haferschleim	0,12
Saatroggen	1,24
Buchweizensaat	1,98
Mais	0,26
Reis (Japan, poliert)	0,82
Reis (USA, poliert)	0,23
Grapenuts	6,03

Verschiedenes

Tee	0,0
Pfefferkörner, rot	0,06
Gewürznelken	0,28
Ingwer	1,36

Vanadium im Organismus

TIPTON und COOK (326) konnten Vanadium in der Lunge in 51,7 % der untersuchten Proben und im Darm in 15,7 % ermitteln, während Herz, Aorta, Gehirn, Muskelgewebe und Gonaden stets frei von Vanadium waren. Die positiven Proben enthielten 0,01 ug V/g Gewebe und weniger. In 3 von 22 Hautproben, in 2 von 139 Pankreas- und 5 von 148 Leberproben konnte Vanadium nachgewiesen werden. Im Bereich des Gastrointestinaltraktes war Vanadium in 37 % im Ileum, in 45,1 % im Coecum, in 15,8 % im Sigmoid und 26 % im Rektum vorhanden, während es nur selten in Ösophagus, Magen, Duodenum und Jejunum angetroffen werden konnte.

Die Aufstellung der Tabelle 8 mag einen Überblick vermitteln, wie unterschiedlich der Vanadiumgehalt bei Gewebeproben aus verschiedenen geographischen Regionen ist (Niere, Leber, Lunge); es gibt dafür keine plausible Erklärung. Bei der nur geringen Anzahl von Gewebesanalysen kann nur schwerlich eine Aussage darüber gemacht werden, ob Vanadium mit zunehmendem Alter akkumuliert. SCHROEDER et al. (248) konnten bei Säuglingen und Kleinkindern so gut wie gar kein Vanadium entdecken. Mit gewisser Signifikanz ($r > 0,50$ und $p = 0,001$) ließ sich zeigen, daß Vanadium in der Lunge mit Mangan zusammen auftritt. Mit $r < 0,5$ fand man Vanadium in der Lunge vergesellschaftet mit Bor, Nickel, Titan und Chrom, dagegen im Gastrointestinaltrakt mit Chrom, Kupfer und Blei. Mit geringerem Grad an Signifikanz wurde Vanadium zusammen mit Mangan, Molybdän und Eisen in verschiedenen Darmabschnitten gefunden. Offensichtlich bevorzugen Vanadium, Chrom und Mangan die beiden genannten Gewebe, während für andere Organe keine Affinität besteht. Die einzelnen Organkonzentrationen gehen aus Tabelle 9 hervor.

Bei oraler Gabe von Oxyvanadintartrat konnte Vana-

Region	Anteil der V-haltigen Proben (%)	durchschnitt- licher V-Gehalt (ug/g Asche)
--------	--	--

Niere

USA	0	-
Schweiz	0	-
Afrika	2	0,5
Mittlerer Osten	23	1,3
Ferner Osten	7	0,6

Leber

USA	4	<1
Schweiz	0	-
Afrika	0	-
Mittlerer Osten	18	<1
Ferner Osten	7	<1

Lunge

USA	58	12
Schweiz	100	3,2
Afrika	59	4,0
Mittlerer Osten	76	10,0
Ferner Osten	60	4,0

TABELLE 8: Unterschiede im Vanadiumgehalt bei Gewebsproben aus verschiedenen geographischen Regionen.

TABELLE 9: Vanadiumkonzentrationen in verschiedenen Organen.

Gehirn	◁ 0,3	
Herz	◁ 0,04	
Niere	◁ 0,05	
Leber	◁ 0,04	ug/g Trocken-
Muskel	0,04	gewebe (326)
Haut	0,02	
Lunge	0,05	
Lunge	1-68	ug/g Asche (327)
Zahnschmelz	0,01	ug/g (205)
Dentin	1-10	ug/g (120)
Blutserum	0-11	ug % (101)
Blutserum	35-48	ug % (248)
Erythrozyten	0	ug/100 ml (248)
Vollblut	23	ug % (248)
	◁ 1	ug % (3)

dium in den Erythrozyten in Konzentrationen von 0,37 - 0,81 ug/g nachgewiesen werden, während sich die Serumkonzentrationen nicht von den Werten einer Kontrollgruppe unterschieden (248). Bezogen auf einen "Standardmenschen" von 70 kg und einen Hämatokrit von 45 % ergibt sich so eine im Serum zirkulierende Vanadiummenge von 1380 ug. Dies entspricht etwa der täglichen Aufnahme. Versuchspersonen, die 4,5 mg/Tag aufnahmen, hatten mit dem Blut zirkulierend 2300 - 3350 ug, was etwa 1/3 bis 1/2 der geschätzten täglichen Aufnahme entspricht. Demnach ist neben dem Fettgewebe das Serum eines der Hauptdepots des Menschen. Das Ausbleiben des Konzentrationsanstiegs im Serum nach Zufuhr läßt vermuten, daß schon ein (unbekanntes) Transportsystem gesättigt gewesen sein muß. Bei den Personen, denen man gezielt Vanadium gab, entsprach die Urinausscheidung etwa 5 % der aufgenommenen Menge - wenngleich die individuellen Schwankungen groß waren. Nach BOWEN (26) nimmt ein 70 kg schwerer Mensch bei einem Trockengewicht von 750 g täglich ca 0,3 mg Vanadium auf, nach SCHROEDER et al. (248) jedoch mehr. Mit der oben beschriebenen Nahrungszusammensetzung (s. unter Zirkonium) werden dem Menschen zugeführt:

	<u>ugV/g Frischgewicht</u>	<u>mg V</u>
mit dem Frühstück	0,02	0,015
mit dem Mittagessen	0,25	0,22
mit dem Abendessen	<u>1,03</u>	<u>0,93</u>
durchschnittl.:	0,46	insgesamt: 1,165

Die mit dem Wasser aufgenommenen Mengen sind vergleichsweise zu den mit der Nahrung zugeführten (besonders Gemüse) sehr gering. Dort, wo Vanadium im Trinkwasser vorgefunden wurde, entsprach der mit dieser Quelle zugeführte Anteil im Durchschnitt 0,2 % der Tagesmenge. Die Aufnahme hängt natürlich stark von den EBgewohnheiten ab. Pflanzliche Kost führt dem Organismus mehr Vanadium zu als nichtpflanzliche.

Eine an ungesättigten Fettsäuren reiche Nahrung pflanzlichen Ursprungs enthält mehr Vanadium als gesättigte Fettsäuren tierischer Herkunft. Wenn vor allem Weizenmehlprodukte zur Deckung des Kalorienbedarfs herangezogen werden und der Proteinbedarf mit tierischem Eiweiß gedeckt wird, kommt es - entsprechend den oben angeführten Werten - zu nur geringer Vanadiumaufnahme. - Da der 70 kg schwere Standardmensch etwa 10 kg Fettgewebe und 3 kg Blutserum besitzt (233), läßt sich nach SCHROEDER et al. (248) die Vanadiumverteilung im Körper abschätzen:

<u>Gewebe</u>	<u>ug V/g Gewebe</u>	<u>insges. (mg)</u>
Fettgewebe	1,63	16,2
Blutserum	0,35 - 0,45	1,38
Knochen, mit Mark, Zähne	< 1,5	< 15,0
sonstige	0,1 (233)	< 0,1
		17,58 - 42,68

Im Vergleich zu anderen im Körper vorkommenden Spuremetallen liegt der gesamte Körpergehalt an Vanadium mit an der Spitze, etwa in gleicher Position wie Mangan und weit vor Chrom, Molybdän und Kobalt. Nach TIPTON (332) soll der Organismus etwas weniger als 18 mg Vanadium enthalten, wovon mehr als 90 % auf das Fettgewebe entfallen. Die Tagesbilanz kann folgendermaßen angegeben werden (248):

<u>Aufnahme (ug)</u>	<u>Ausscheidung/Retention (ug)</u>
mit der Nahrung 2000 (1000-4000)	mit den Faeces 2000
mit dem Wasser 0 - 8	mit dem Urin 0 - 8
mit der Atemluft 0 - 0,2	Lungenretention 0 - 0,2

Biologische Wirkungen

Unter natürlichen Bedingungen tritt Vanadium in fünf Oxidationszahlen auf. Einige seiner Eigenschaften ähneln denen von Arsen und Phosphor. TANNER (317) untersuchte in Modellsystemen die Fähigkeit von Übergangselementen, biologische Substanzen zu oxidieren. Na - Metavanadat hatte dabei eine stärkere Wirkung als andere Metallverbindungen auf Glycerinaldehyd und Noradrenalin, während sonst nur Kobalt in der Lage war, Linolsäure zu oxidieren und Mangan Hydrochinon. Für die Oxidation von Ascorbinsäure und Cystein bestand keine Metallspezifität. Der gleiche Autor untersuchte auch den Mechanismus medikamentöser Hemmwirkungen einiger durch Metallionen katalysierter Oxidationsprozesse. Ascorbinsäure verbesserte die Vanadium-Noradrenalinreaktion beträchtlich, während andere Stoffe mehr oder minder hemmend wirkten. MARTIN et al. (176) bestätigten diesen Einfluß von Vanadium auf Adrenalin und Noradrenalin.

Eine Senkung des Serum-Cholesterinspiegels bei Patienten mit manifester Hypercholesterinämie durch vanadiumhaltige Medikamente konnte bei einer Versuchsgruppe von 12 Personen im Durchschnittsalter von 49,2 Jahren nicht erreicht werden (292). CURRAN et al. (58) berichteten dagegen über eine Reduzierung des Cholesterinspiegels durch Vanadium bei jungen Männern. LEWIS (168) konnte dieses Resultat bei einer Studie mit männlichen Personen unter 40 Jahren bestätigen. SCHÜTTE (272) und MOUNTAIN et al. (197) kamen zu ähnlichen Ergebnissen über den Einfluß von Vanadium auf den Cholesterinspiegel im Plasma und in der Aorta von Kaninchen und Menschen. Die antisklerotische Wirkung scheint durch das Eingreifen in die Cholesterinsynthese selbst zu beruhen, indem die Verwertung von Mavalonsäure gehemmt wird (58). Ebenso scheint der Abbau von Cholesterin beschleunigt zu werden (197).

Weiterhin ist bemerkenswert, daß hartes Wasser, das statistisch mit einer verminderten Morbidität an Herz-Kreislaufkrankungen einhergeht, mehr Vanadium enthält als weiches Wasser:

SCHROEDER (256) konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Vanadiumgehalt lokaler Trinkwasserversorgungen und der Mortalität an atherosklerotischen Herzkrankheiten zeigen. PERRY et al. (219) konnten eine Steigerung der Monaminoxidase-Aktivität durch Vanadium nachweisen; so ergaben sich wegen der vermehrten Inaktivierung von Angiotensin Hoffnungen, Vanadiumverbindungen als Antihypertonikum zu verwenden.

Vanadium und Lungenkrebs

PFEILSTICKER (22) stellte bei Patienten mit Lungenkrebs eine Erhöhung des Vanadiumgehaltes im pathologisch veränderten Gewebe fest. Während für gesundes Vergleichsgewebe 0,045 ug/g gemessen wurden, betrug der Gehalt der das Malignom umgebenden Lungenbereiche 0,1 ug/g und der des erkrankten Gewebes selbst 0,18 ug/g.

Vanadium-Toxizität

Personen, denen man zwei Wochen lang 13,5 mg Vanadium täglich zuführte und über weitere fünf Monate 22,5 mg/Tag, zeigten teilweise (5 von 12 Personen) eine grüne Zunge und teilweise (5 von 12 Personen) gastrointestinale Symptome (292). DIMOND et al. (75) und SCHROEDER et al. (248) konnten diese Beobachtungen bestätigen. Die letale orale Dosis ist für Vanadium nicht bekannt.

Eingeatmete Vanadiumstäube verursachen kaum mehr

als eine Irritation des respiratorischen Systems, d.h. eine Reizung der Nasenschleimhaut mit Neigung zur Hyperplasie sowie Trockenheit und Kältegefühl im Hals. Ferner werden Konjunktivalreizungen beschrieben (89). Über Spätschäden nach längerer Vanadiumaufnahme besteht - außer der fast regelmäßig beobachteten Anfälligkeit für Erkältungskrankheiten und Bronchopneumonien - keine Einigkeit. FAIRHALL (88) und FAULKNER-HUDSON (89) weisen darauf hin, daß unter längerer Vanadiumeinwirkung der Zystingehalt der Fingernägel absinkt, woraus man diagnostische Schlüsse ziehen könne. MINDEN (190) zeigte, daß Grund zu der Annahme besteht, daß Schäden vor allem in Form einer Irritation des vegetativen Nervensystems und einer leichten toxischen Leberschädigung auftreten. Nach SCHÜMANN-VOGT (271) ist die Therapie dabei rein symptomatisch.

Zusammenfassung

Vanadium ist ein weit verbreitet vorkommendes Metall, das fast stets im Trinkwasser und in der Luft - besonders von Industriestädten - nachgewiesen werden kann.

Pflanzliche Kost enthält mehr Vanadium im Durchschnitt als solche tierischer Herkunft. Das mit dem Trinkwasser zugeführte Vanadium tritt im Vergleich zum Nahrungsvanadium ganz in den Hintergrund; die tägliche Zufuhr liegt bei ca. 0,3 - 1,2 mg. Die Resorptionsquote ist nicht genau bekannt. Die Ausscheidung erfolgt vor allem mit dem Stuhl. Vanadium kann in einigen Geweben überhaupt nicht nachgewiesen werden, in anderen nur unregelmäßig. Die Frage, ob Vanadium mit zunehmendem Alter kumuliert, ist nicht geklärt. Ob die teilweise signifikante Parallelität im Auftreten mit anderen Spurenelementen eine Bedeutung hat, ist ungewiß. Fettgewebe und Blutserum sind die Hauptpools im Organismus. Der Vanadiumgehalt des Körpers

beträgt zwischen 17 und 42 mg. Experimentell konnte bei Versuchsgruppen ein erhöhter Cholesterinspiegel gesenkt werden. Auch über zwei Wochen verabreichte Vanadiummengen in der Größenordnung des Körper-Vanadiumgehalts sind relativ untoxisch. Die verhältnismäßig hohe orale Aufnahme, die niedrige Urinausscheidung sowie die hohen Serumspiegel und die Tendenz zur Fettgewebsablagerung sowie die kaum vorhandene Deponierung in anderen Geweben lassen einen starken Regulationsmechanismus für Vanadium vermuten. Auch die Zufuhr löslicher Vanadiumverbindungen ändert den Serumspiegel fast nicht (248). Die niedrige Urinausscheidung und die große Fettgewebskonzentration weisen darauf hin, daß im menschlichen Organismus ein Homöostasemechanismus für Vanadium besteht, der nur durch sehr hohe Dosen überrannt werden kann. Vanadium verhält sich wie ein essentielles Spurenelement, wenn auch konkrete Hinweise für einen Mangelzustand fehlen.

N I O B

Niob, Atomgewicht 92,90 - Ordnungszahl 41, ist ein weißes, glänzendes, mittelhartes Metall mit nur mäßiger Dehnbarkeit. Es gibt nur ein natürliches Isotop. Durch ein feines Oxidhäutchen ist Niob sehr luftbeständig. Mit einem durchschnittlichen Gehalt von 0,0019 % Niob steht dieses Element an 34. Stelle der Häufigkeitsskala der die Erdkruste zusammensetzenden Elemente. Industriell wird Niob hauptsächlich in Form von Ferrolegierungen für die Herstellung besonderer Chrom-Nickel-Stähle verwendet. Niobreiche Hochtemperaturlegierungen finden zunehmend wegen ihrer außerordentlichen Verschleiß- und Korrosionsfestigkeit bei Gasturbinen, Düsenflugzeugen und Reaktoren Verwendung. Niob gilt allgemein als ein

Metall der Zukunft.

Niob im Wasser und in der Luft

Nach BOWEN (26) ist die Konzentration im Seewasser 0,01 ug/l.

Über die Konzentration in der Luft gibt es keine Unterlagen.

Niob in Nahrungsmitteln

Eine Aufstellung (251) gibt den Niobgehalt verschiedener Nahrungsmittel wieder (s. Tabelle 10). Wie man sieht, enthalten Getreide und Getreiderzeugnisse, Fleisch und Milchprodukte im Schnitt mehr Niob als Gemüse, Früchte und Meeresprodukte. Besonders viel Niob findet man in Tee, Kaffee, Weizenmehl und Zigaretten. Die verschiedenen Fette enthalten im allgemeinen mehr Niob als die meisten anderen Nahrungsmittel.

Vorkommen im Organismus

Die Angaben in der Literatur über Niob im menschlichen Organismus sind sehr spärlich.

Gewebsanalysen lassen eine gewisse Affinität zu Leber, Niere und Aorta erkennen. Die Leberkonzentration wird, vergleicht man sie einmal mit anderen Elementen, nur von Eisen, Zink, Rubidium und Kupfer übertroffen.

Bei zwei seziierten und auf den Niob-Gewebsgehalt untersuchten Individuen konnten folgende Konzentrationen gemessen werden (251) (ug/g):

TABELLE 10: Niobgehalt verschiedener Nahrungs-
mitteln (ug/g Frischgewebe).

Getreide und Cerealien

Weizenmehl	3,44
Weizenkörner	1,73
Weißbrot	0,98
Hafereschleim, kochfertig	1,62
Roggenmehl	0,30
Mais	0,90
Buchweizen	0,95
Makkaroni	1,12
	0,70

Milchprodukte

Vollmilch	0,57
Milch, euterfrisch	0,57
Milch (aus der Tüte)	0,42
Ei, gesamt	0,64
Eigelb	1,11
Eiweiß	0,27
Käse (Schweizer)	2,44
Käse (Gorgonzola)	1,20

Fleisch und Geflügel

Roastbeef	0,98
Rindersteak	1,46
Rind, brisket	0,33
Lammkotelett	0,30
Schweinekotelett	0,24
Schweinelende	1,09
Hühnerbrust	0,12
Hühnerbein und -flügel	0,58
Gelatine	1,83

Meeresprodukte

Kabeljau	0,00
Kabeljausteam	0,29
Schollenfilet	0,12
Heilbutt	0,57
Sardinen (Marokko)	0,09
Sardinen (Portugal), Dose	0,75
Austern, frisch, gekühlt	1,29

Shrimps	2,90
Kammuscheln, frisch	0,55

Obst und Früchte

Pfirsich	0,33
Apfel (Mac Intosh)	0,00
Tangerine-Orange	0,20
Birne	0,22
Banane	0,32
Tomate, reif	0,10
Rosinen	0,98
Brombeeren, wildwachsend	1,07
Rottrauben	0,09
Nüsse (Almond)	0,82

Gemüse

Kartoffeln	0,30
Rote Beete, ungedüngt	0,37
Rote Beete, gedüngt	0,24
Zwiebeln, ungedüngt, rot	0,11
Zwiebeln, gedüngt, rot	0,17
Zwiebeln, gedüngt, weiß	0,64
Rüben, ungedüngt, grün	0,60
Rüben, grün, gedüngt	1,23
Erbsen, ungedüngt, grün	1,40
Erbsen, gedüngt, grün	0,24
Bohnen, aus der Dose, grün	0,28
Bohnen, frisch, grün	0,31
Salat	0,80
Kohl, ungedüngt	0,08
Kohl, gedüngt	0,30
Grünkohl, ungedüngt	2,53
Grünkohl, gedüngt	0,12
Blumenkohl	0,37
Pfeffer, ungedüngt, grün	0,09
Pfeffer, gedüngt, grün	0,05
Sellerie	0,27
Rhabarber, frisch	0,24
Pilze, aus der Büchse	1,53

Getränke und Gewürze und sonstiges

Tee, schwarz	4,02
Kaffee, gemahlen (aus der Büchse)	2,71
Melasse	1,70
Essig	0,09
Gewürznelken	2,38
Pfeffer, schwarz	8,31
Tafelsalz	1,37
Filterzigarette	29,91
Fette, verschiedener Art, Durchschnittswert	1,71

	<u>Individuum I</u>	<u>Individuum II</u>
Leber	5,76	3,50
Herz	0,35	0,93
Lunge	2,67	0,55
Niere	0,66	8,81
Milz	0,74	1,98
Pankreas	1,18	0,83
Gehirn	1,05	0,31
Hoden	0,80	0,43

Serumwerte wurden von GOFMAN et al. (101) mit 0 - 16 ug%, von SCHROEDER und BALASSA (251) mit 53 - 74 ug % angegeben; für Erythrozyten wird ein Wert von 4,9 ug/g genannt (251). Die Verteilung von Niob im Körper läßt sich für den "Standardmenschen" folgendermaßen abschätzen (251):

Blut	15,3 mg
Fettgewebe	17,1 mg
andere Gewebe 14,2 mg (soweit analysiert).	

Rechnerisch resultieren also insgesamt 46,6 mg. Würde man für Muskulatur, Haut, Gastrointestinaltrakt und Knochen eine Niobkonzentration von 1 ug/g ansetzen, käme man auf einen Körpergehalt von etwa 95 mg bei einem 70 kg schweren "Standardmenschen". Berücksichtigt man nun noch geringe Mengen für die bei diesem gedanklichen Überschlag nicht erfaßten Gewebe, so ergibt sich schließlich ein Endwert von etwa 100 mg, womit dieses Element in ähnlichen Mengen im Körper vertreten ist wie Kupfer und Aluminium. Lediglich Eisen, Zink, Rubidium und Strontium kommen reichlicher im menschlichen Organismus vor, während Niob mit diesem Wert sogar mengenmäßig noch vor den essentiellen Spurenelementen Chrom, Mangan, Kobalt, und Jod rangieren würde.

Nach SCHROEDER und BALASSA (251) nimmt der Mensch täglich ca 600 ug Niob mit der Nahrung zu sich, die sich etwa folgendermaßen auf die einzelnen Mahlzeiten (bezogen auf den bei Zirkonium angegebenen Speiseplan einer Großküche) verteilen:

	<u>Frischgew. (g)</u>	<u>ug Nb/g Frischgew.</u>	<u>gesamt (ug)</u>
Frühstück	766,0	0,13	99,6
Mittagessen	860,0	0,31	266,9
Abendessen	898,7	0,27	233,7
insgesamt:	2524,7	durchschnittl. 0,24	600,2

Die tägliche Aufnahme ist somit größer als die vieler anderer Spurenelemente: Cadmium 18 ug, Chrom 78 ug, Titan 105 ug, Blei 258 ug, Nickel 1472 ug, sie liegt jedoch unter der von Vanadium (1650 ug) und Zinn (3557 ug). Bei Aufnahme dieser Niobmengen findet keine Akkumulation statt (251). Die Urinausscheidung - bei drei Individuen gemessen - betrug 240/240/290 ug/l (251), womit sich die Tagesbilanz für Niob wie folgt abschätzen läßt:

	<u>Aufnahme (ug)</u>	<u>Ausscheidung (ug)</u>
mit den Nahrungsmitteln	600	mit den Faeces 260
mit dem Wasser	20	mit dem Urin 360
mit der Luft	?	Retention ?
	<u>620</u>	<u>620</u>

Biologische Wirkungen und Toxizität

Außer der Oxidation von 5 - Hydroxytryptophan durch Niob ist für dieses Element keine spezifische Aktivität beschrieben (251); über sonstige biologische Wirkungen und toxische Erscheinungen beim Menschen ist nichts bekannt. Die bei Säugetieren vorgefundenen

relativ hohen Niob-Gewebskonzentrationen geben keinen Hinweis dafür, daß die normalerweise aufgenommenen Mengen toxische Symptome machen.

Zusammenfassung

Niob ist ein relativ seltenes Spurenelement, das jedoch in größeren Mengen als etliche andere Elemente mit der täglichen Nahrung aufgenommen wird und auch in den Geweben in ungewöhnlich hohen Konzentrationen vorliegt. Eine Akkumulation mit zunehmendem Alter findet nicht statt. Echte biologische Wirkungen und toxische Symptome sind für den Menschen nicht bekannt. Die hohe tägliche Zufuhr, die Urin- und Gewebskonzentrationen lassen darauf schließen, daß für Niob das Homöostaseprinzip gilt: die Aufnahme ist etwa gleich der Ausscheidung. Niob zählt wahrscheinlich nicht zu den Elementen, die durch Umweltkontamination in den Organismus gelangen (251).

C H R O M

Chrom, Atomgewicht 51,99 - Ordnungszahl 24, ist ein sehr hartes Metall, das in seinen Verbindungen in den Oxidationszahlen 1 bis 6 auftritt. Die beständigsten und technisch wichtigsten Verbindungen leiten sich vom 3- und 6-wertigen Chrom ab. Mit einem Durchschnittsgehalt der Erdkruste von 0,019 % steht es an 21. Stelle der Häufigkeitsskala der hier vorkommenden Elemente. Es ist z.B. doppelt so häufig wie Kupfer und etwa 10 mal so häufig wie Blei. Wegen seiner Beständigkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit wird Chrom viel als schützender Überzug auf anderen Metallen verwendet. Chromlegierungen (V2A-Stähle mit Cr-Ni) finden dort Verwendung, wo von dem

Werkstoff große Festigkeit verlangt wird.

Chrom im Wasser und in der Luft

Der Chromgehalt des Rheinwassers bei Mainz beträgt 12 (5,6-36,2) ug/l, der des Grundwassers in diesem Raum 7,9 (2,5-17,5) ug/l, während im Mainzer Trinkwasser 4,9 (1,7-9,1) ug/l gemessen wurden (230). Die Chromkonzentration in nordamerikanischen Flüssen wurde vom US Geological Survey eingehend studiert (115). Die Werte reichen von 0,7 (Sacramento River) bis 84 ug/l (Mississippi). In der Mehrzahl der untersuchten Flüsse lagen die Werte zwischen 1 - 10 ug/l. Nach einer 1962 durchgeführten Studie enthält das Wasser städtischer Versorgungsanlagen in den USA 0 (nicht nachweisbare Spuren) bis 35 ug Cr/l, mit einem Durchschnitt von 0,43 ug/l (81). Geographische Unterschiede scheinen hierfür nicht maßgeblich zu sein, denn allein die Werte bei verschiedenen Wasserwerken einer Stadt (Washington DC) wiesen bei der Studie Werte zwischen 0,49 und 6,6 ug/l auf, eine Schwankungsbreite, die wohl weniger auf die Wassereinzugsgebiete als auf die Wasseraufbereitung zurückzuführen ist. Aus der Größenordnung dieser Werte geht hervor, daß Trinkwasser sicherlich keinen signifikanten Einfluß auf die Chromaufnahme des Menschen hat. Außerdem läßt sich das Trinkwasser nicht für die so unterschiedlichen Chromkonzentrationen in menschlichen Geweben verschiedenster geographischer Herkunft verantwortlich machen (s. u.). Gemessen an dem von der WHO empfohlenen oberen Limit für 6-wertiges Chrom von 50 ug/l (87) liegen die angegebenen Werte alle niedriger.

Aus einer von TABOR und WARREN (314) angefertigten Studie (754 Luftproben aus 22 Städten) geht hervor, daß der Chromgehalt in der Luft nordamerikanischer Stadtbezirke zwischen 0,002 (Lakehurst) und 0,12 ug/m³

Luft (East Chicago) schwankt. Es enthielten:

- 36,6 % der Proben weniger als $0,002 \text{ ug/m}^3$
- 52,8 % der Proben zwischen $0,002$ und $0,02 \text{ ug/m}^3$
- 10,6 % der Proben zwischen $0,02$ und $0,2 \text{ ug/m}^3$

Offensichtlich liegen die Werte in Gegenden mit Schwerindustrie höher.

Bei Messungen des Chromgehaltes der Luft in Hamburg (129) und Dortmund (128) wurden $0,037$ bzw. $0,085 \text{ ug/m}^3$ gefunden.

Unter gleichbleibenden Expositionsbedingungen würde ein Mensch mit einem täglichen Atemvolumen von 15 m^3 in großstädtischen Gegenden zwischen $0,03$ und $0,3 \text{ ug}$ Chrom am Tag bzw. $11 - 110 \text{ ug}$ pro Jahr inhalieren, also genügend, um die relativ hohen Chrom-Lungenkonzentrationen zu erklären (ein Teil dieses Chroms ist unlöslich). Hinzu kommt noch, daß durch Zigarettenrauchen - je nach Konsum - ebenso große Mengen aufgenommen werden können (48). Augenblicklich läßt sich noch nicht abschätzen, ob das in der Luft vorhandene Chrom irgendeinen Einfluß auf die Biologie des Menschen hat. Während wasserlösliche Chromate über die Lunge resorbiert werden, ist dies bei Chloriden des 3-wertigen Chroms z.B. nicht der Fall. Eine Beziehung zwischen Lungentumoren und den Chrom-Lungenkonzentrationen konnte nicht nachgewiesen werden (9).

Chrom in der Nahrung

In Tabelle 11 ist der Chromgehalt verschiedener Nahrungsmittel (246; 265) zusammengestellt. Insgesamt läßt sich sagen, daß die Konzentrationen allgemein sehr niedrig liegen. Die meisten Produkte enthalten weniger als $0,1 \text{ ug Cr/g}$. Einerseits findet man in Gewürzen große Mengen dieses Metalls, andererseits weisen einige wenige Nahrungsmittel überhaupt kein Chrom auf.

TABELLE 11: Chrom in Nahrungsmitteln
($\mu\text{g Cr/g}$ Frischgewicht)

Getränke und Gewürze

Pfeffer, schwarz	3,70
Thymian	10,00
Gewürznelke	1,50
Chillipuder	0,86
Pfefferkörner, frisch, grün	0,19
Pfefferkörner, frisch, rot	0,01
Tafelsalz	0
Seesalz	0

Milchprodukte

Vollmilch, homogenisiert	0,01
Magermilchpulver	0,07
Eier	0,16
Butter	0,17
Käse (Schweizer)	0,11

Fleisch und Fisch

Schellfisch	0,02
Heilbuttfleisch	0,01
Heilbutthaut	0,18
Hummer, Scherenfleisch	0
Hummer, Körperfleisch	0
Austern, aus Büchse	0,09
Venusmuschel, hartschalig	0,44
Venusmuschel, weichschalig	0,36
Shrimps, frisch	0,01
Kammuscheln, frisch	0,11
Lammkotelett	0,12
Schweinekotelett	0,10
Rebhuhnmaggen	0,13
Hühnermaggen	0,11
Hühnerbrust	0,26
Hühnerhaut	0,27

Gemüse

Kartoffeln, roh	0,06
Kartoffeln, gekocht	0,03
Rote Beete	0,40
Karotten	0,41
Erbsen	3,62
Zwiebeln	0,11

Linsen, getrocknet	0,09
Bohnen, getrocknet	0,05
Rettich	0
Spinat	0 - 0,05
Gurke	0,01 - 0,03
Kohlrabi	0
Blumenkohl	0,02
Kohl	0,01 - 0,06
Sauerkraut	0,03
Rhabarber, roh	0,02
Salat	0,07
Tomate, roh	0,01

Obst

Pfirsich, roh	0,01
Rosinen	0,02
Brombeeren, wild	0
Apfel (Mac Intosh)	0,02
Birne	0,01
Pflaume	0,02

Getreideprodukte und Cerealien;

Öle und Fette

Wiezenkörner	0,05
Patentmehl	0,03
Mais, frisch vom Kolben	0,02
Cornflakes	0,10
Maisöl	0,12
Margarine	0,23
Hafer	0,04
Roggen, Saat	0,09
Buchweizen	0,38
Hirse	0,52
Gerste	0,02
Reis, poliert	0,07
Eiernudeln	0,17
Weizenvollkornbrot	0,05
Baumwollsamensöl	0,05
Sojabohnensöl	0,13
Sonnenblumenöl	0,07
Olivensöl	0,07
Ernsußöl	0,03
Leinsamensöl	0,07 - 0,11
Schweineschmalz	0,07
Schinkenfett	0,06
Butter, ungesalzen	0,21
Lebertran	0,06

Verschiedenes

Zigaretten	0,39
------------	------

Chrom im menschlichen Organismus

Im Vergleich mit anderen Elementen sind die relativ hohen Chrom-Gewebskonzentrationen um die Zeit der Geburt sowie die Tendenz zum Abfall der Konzentrationen mit zunehmendem Alter auffällig, wie dies ähnlich auch bei Mangan, Kupfer und Zink der Fall ist. Lediglich die Lunge zeigt einen umgekehrten Trend, der jedoch damit erklärt werden kann, daß in diesem Organ eine Anreicherung aus der Atemluft stattfindet, und hier homöostatische Prinzipien wirkungslos sind. Tabelle 12 (246) zeigt die Chromkonzentrationen in acht verschiedenen menschlichen Geweben in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Der allgemeine Abfall der Gewebskonzentrationen läßt eine zweifache Interpretation zu. Einmal kann es sich dabei um einen ganz normalen Prozeß handeln, bei dem der Organismus überschüssige Chrommengen entfernen will, die er mit zunehmendem Alter nicht mehr benötigt. Danach würden die größten Mengen im stark wachsenden jungen Körper benötigt, bzw. dort, wo eine große Zellteilungsrate vorliegt; diese Hypothese wird dadurch erhärtet, daß im Tierexperiment injiziertes Chrom-51 bevorzugt im Hoden und Knochenmark nachgewiesen werden kann (186). Gegen diesen Erklärungsversuch sprechen die in anderen Ländern, wie dem Fernen Osten u.a., ermittelten Chrom-Gewebsspiegel erwachsener Individuen (s.u.).

Eine andere Erklärung für diesen Sachverhalt wäre durch eine kritische Beurteilung der Chrombilanz möglich: die zugeführten Chrommengen sind nicht ausreichend, wie dies z.B. bei der US-Bevölkerung der Fall zu sein scheint (265). Bei einer Urinausscheidung um 5 $\mu\text{g}/\text{l}$ gibt der Mensch täglich 7 - 8 μg Chrom ab. Hinzu kommt, daß Chrom auch noch über den Darm verloren geht. Legt man nun den höchsten in der Literatur angegebenen Resorptionswert für Chromchlorid

ALTER:	0-45 Tage	45T-10J	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Gewebe:									
Niere	51,8	57,5	3,7	2,3	2,1	3,9	3,0	2,4	2,0
Leber	17,9	16,6	4,6	2,9	1,8	3,1	2,5	1,3	1,1
Lunge	85,2	10,1	6,8	8,2	15,6	31,8	24,2	21,0	38,0
Aorta	19,5	7,0	7,0	4,2	9,1	4,9	4,2	4,4	2,6
Herz	82,4	1,7	2,1	3,3	3,8	6,0	3,7	3,0	2,9
Pankreas	----	2,6	3,4	2,5	6,5	2,5	3,6	3,7	2,9
Milz	27,0	4,1	1,6	1,1	1,7	1,5	1,8	3,0	1,9
Hoden	----	----	2,1	1,8	3,1	3,2	2,3	3,6	1,1

TABELLE 12: Chromkonzentrationen in 8 Geweben in Abhängigkeit vom Lebensalter (ug/g veraschtes Gewebe)

zu Grunde (3 % der oral aufgenommenen Dosis) (186), müßte die tägliche Chromaufnahme um 270 ug betragen, um alleine die Verluste via Darm und Urin auszugleichen.

Chromkonzentrationen in Abhängigkeit vom Wohnort

Folgende Aufstellung nach Daten von TIPTON et al. (326; 328) zeigt einen Vergleich der Chrom-Gewebskonzentrationen von Organen, die aus vier verschiedenen geographischen Großräumen stammen (ug Cr/g veraschtes Gewebe):

	USA	Afrika	Naher Osten	Ferner Osten
Aorta	1,9	5,5	11,0	15,5
Gehirn	0,2	0,6	2,4	2,7
Herz	1,6	0,9	4,0	6,3
Niere	0,8	2,0	5,3	3,3
Leber	0,8	1,3	2,1	2,0
Lunge	14,0	16,0	22,0	23,0
Pankreas	1,6	2,5	4,2	6,7
Milz	0,5	1,3	3,1	3,1
Hoden	1,6	4,2	7,0	8,3
geschätzter Gehalt des Organismus (265)	4 6 mg	7,4 mg	11,8 mg	12,4 mg

In allen Gewebeproben (außer Herz und Lunge) von USA - Einwohnern liegen demnach die Chromwerte niedriger als bei Proben aus dem Nahen und Fernen Osten. Bei Proben aus Afrika fanden sich Konzentrationen in einem mittleren Bereich. Während bei Geweben aus den USA die Chromkonzentrationen oft unter den noch nachweisbaren Spuren lagen, war dies bei Geweben aus anderen Regionen nicht der Fall. Tabelle 13 (265)

<u>Organ/Gewebe</u>	<u>Gehalt(mg)</u>	<u>Konzentration(ug/g)</u>	<u>% der Proben, die Chrom enthielten</u>
Muskulatur	0,34	0,028 ± 0,0058	88,2
Fettgewebe	0,32	0,032 ± 0,0051	100
Blut	0,14	0,025	100
Haut	0,64	0,31 ± 0,099	100
Bindegewebe	0,115	0,058 (geschätzt)	-
Leber	0,016	0,019 ± 0,0023	78,8
Gehirn	0,004	0,012 ± 0,0021	65,6
Magen-Darm-Trakt	0,028	0,041 ± 0,0085	93,2
Lunge	0,092	0,23 ± 0,022	100
Herz	0,006	0,037 ± 0,0057	89,3
Nieren	0,003	0,024 ± 0,0038	82,4
Milz	0,001	0,018 ± 0,003	79
Pankreas	0,002	0,038 ± 0,013	87,8
Sonstige (außer Knochen)	0,012	0,016 (geschätzt)	-

insgesamt: 1,71 mg

TABELLE 13: Chromgehalt verschiedener Gewebe
(Die Angaben beziehen sich auf Frischgewebe)

gibt einen Überblick über die Chromkonzentrationen und den auf die Organgewichte des "Standardmenschen" (232) bezogenen Chromgehalt verschiedener Gewebe bzw. Organe. Weiterhin ist der Tabelle zu entnehmen, wieviel Prozent der untersuchten Proben überhaupt Chrom in nachweisbaren Mengen enthielten. Es ist eindeutig zu ersehen, daß Chrom eine ausgesprochene Tendenz zu zwei Organen bzw. Geweben hat, nämlich zur Haut und Lunge. Haut, Muskulatur und Fettgewebe stellen die größten Depots mit $\frac{3}{4}$ des gesamten extraossären Chroms dar. Zu Knochen besteht nur eine ganz geringe Prädisposition (nur 3 % aller analysierten Proben enthielten Chrom), wenngleich in diesen wenigen Fällen die gesamte ossäre Chrommenge über 4 mg zum Chromgehalt des Organismus beisteuert (265).

In Tabelle 13 a sind weitere Gewebskonzentrationen (265 u.a.) zusammengestellt.

Beziehungen von Chrom zu anderen Spurenelementen wurden in 23 von 29 untersuchten Geweben gefunden (265): in 16 Geweben/Organen bestand eine Korrelation zur Mangankonzentration, in 9 zu Eisen, Kupfer und Zink. Die Organe/Gewebe mit einer Korrelation zu Mangan sind in der Mehrzahl solche mit großer Stoffwechselaktivität: Herz, Niere, Leber, Lunge, glatte und quergestreifte Muskulatur. Die Chrommenge zeigte kaum oder gar keine Korrelation zu den Cobalt- und Molybdänkonzentrationen, obwohl Chrom mit Molybdän in derselben chemischen Gruppe steht.

In Milz und Muskulatur sind die Konzentrationen von 6 essentiellen Spurenelementen mit der von Chrom korreliert.

Im allgemeinen liegen die in den einzelnen Organen/Geweben anzutreffenden Chrommengen im Vergleich zu anderen essentiellen Spurenelementen sehr niedrig.

TABELLE 13a: Weitere Chromkonzentrationen in menschlichen Geweben.
(Die Angaben beziehen sich auf Frischgewebe).

Nebenniere	0,048 ± 0,01
Aorta	0,089 ± 0,026
Zwerchfell	0,035 ± 0,0069
Oesophagus	0,043 ± 0,0067
Magen	0,035 ± 0,0074
Duodenum	0,026 ± 0,004
Jejunum	0,033 ± 0,011
Ileum	0,051 ± 0,013
Coecum	0,047 ± 0,0086
Sigmoid	0,045 ± 0,0064
Rectum	0,049 ± 0,11
Omentum	0,031 ± 0,0037
Larynx	0,042 ± 0,012
Trachea	0,078 ± 0,016
Schilddrüse	0,030 ± 0,0071
Prostata	0,023 ± 0,0055
Hoden	0,028 ± 0,0045
Ovar	0,37 ± 0,23
Uterus	0,13 ± 0,11
Blase	0,073 ± 0,027
Fett	0,032 ± 0,0051

Chrom im Blut

Vollblut	2,65 (1,28 - 5,45) ug% (145)
Serum	1,0 (0,00 - 4,00) ug% (101)
	1,78 (0,11 - 8,00) ug% (183)
Plasma	1,7 ug% (279)
	2,2 (0,70 - 5,20) ug% (157)

Chrom in den Zähnen

Zahnschmelz	0,0037 ug/g (293)
Zahnplaque	10 - 100 ug/g (120)

Chromaufnahme und -ausscheidung

Der Chromgehalt einer Großküchendiät wird mit 78 ug/Tag angegeben (246). LEVINE et al. (166) bestimmten die tägliche Chromaufnahme von älteren Personen (die in einer Anstalt verpflegt wurden) und von jüngeren Personen, die sieben Tage lang eine Kost ad libitum aßen. In der Anstaltsnahrung waren durchschnittlich 52 ug/Tag, in der ad libitum eingenommenen Kost 65 ug/Tag enthalten. In diesen Durchschnittswerten spiegelt sich jedoch nicht wieder, daß die Chrommengen zwischen 5 und 115 ug/Tag schwankten. Die für diesen großen Unterschied verantwortliche Ursache wird darin zu suchen sein, daß die Nahrung mit dem niedrigen Chromgehalt animalisches Eiweiß in Form von Fisch enthielt, während die Nahrung mit der großen Chromzufuhr aus Fleisch bestand (s.o.). CARTER et al. (40) glauben, daß eine Korrelation zwischen der Aufnahme von Eiweiß und Chrom besteht.

Die Chromaufnahme mag in anderen Ländern höher liegen: ein typisch italienisches Gericht mit Spagetti, Parmesankäse und Fleisch (200 g) enthält ca 65 ug Chrom. Da dies nur eine Mahlzeit ist, läßt sich leicht vorstellen, daß dem Organismus am Tag insgesamt ca 120 ug zugeführt werden. Die durchschnittliche Chromaufnahme eines Japaners wurde mit 130 - 140 ug/Tag bestimmt (200). Für Indien errechnete sich eine Aufnahme von 11 - 55 ug/Tag - bei überwiegender Gemüsezufuhr -, zu denen durch Trinkwasser noch 7 - 172 ug täglich hinzukommen (149).

Diese wenigen Beispiele veranschaulichen, wie sehr die tägliche Chromaufnahme schwanken kann.

Nach BOWEN (26) beträgt sie ca 0,05 mg, während nach SOMAN et al. (291) allein mit dem Trinkwasser 0,004 - 0,10 mg Chrom/Tag aufgenommen werden.

Nach SCHROEDER et al. (246) verteilen sich 78 ug täglich aufgenommenes Chrom folgendermaßen auf die einzelnen Mahlzeiten:

Frühstück:	8 ug
Mittagessen:	70 ug
Abendessen:	0 ug,

wobei wieder zu sehen ist, wie sehr die Aufnahme von der Zusammenstellung der Nahrung abhängt.

Von verschiedenen oral aufgenommenen Chromsalzen werden durchschnittlich 0,5 % resorbiert; diese Prozentzahl liegt jedoch für die in der Nahrung vorkommenden Chromkomplexe höher (79). Da in einer typischen Durchschnittsdiät kaum mehr als 200 ug/Tag enthalten sind, würde bei einer Resorptionsquote von 0,5 % dem Organismus nur 1 ug täglich zukommen. Schiede der Körper davon gar nichts wieder aus, würde es 16 - 32 Jahre dauern, bis 6 - 12 mg akkumuliert wären. Da verschiedene Autoren jedoch eine tägliche Urinausscheidung von 5 - 40 ug/Liter angeben, ist dies ein Hinweis dafür, daß bis zu 40 % des zugeführten Chroms auch resorbiert werden. Die Form der organischen Komplexe, in denen Chrom mit der Nahrung angeboten wird, ist nicht bekannt (262).

Es ist wahrscheinlich, daß das vom Darm aufgenommene Chrom in der 6-wertigen Form vorliegt. Die Überprüfung einiger wahllos ausgesuchter Nahrungsmittel auf das Verhältnis der in ihnen enthaltenen Chromwertigkeiten ergab, daß zwischen 11 und 63 % des Chroms in der 6-bindigen Stufe vorliegen (246). Nach DONALDSON und BARRERAS (79) werden etwa 11 % des anorganischen, löslichen, 6-wertigen Chroms im Darm resorbiert. Die Resorption und der Transport im Blut erfolgt teilweise durch Bindung an Siderophilin (das auch Eisen transportiert) (262). Die Ausscheidung geschieht mit dem Stuhl (überwiegend

der Anteil des nichtresorbierbaren Chroms) und dem Urin, wobei die ausgeschiedene Menge fast unabhängig vom Urinvolumen ist. Nach Tierversuchen zu schließen, liegt Chrom im Urin in einer dialysablen Form vor (49).

Über die Urinausscheidung beim Menschen existieren folgende Angaben:

0,05	-	1,0 ug/Tag	(246)
1,8	-	11,0 ug/l	(145)
20	-	40 ug/l	(262)

Nach SCHROEDER et al. (246) werden täglich 0 - 0,03 ug Chrom in der Lunge retiniert, denn 74 % des Chroms in den Lungen sind wasser- und säurelöslich. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß die Verbindungen des 6-wertigen Chroms weitgehend wieder ausgeschieden werden, während die 3-wertigen Kationen meist im Gewebe fixiert und mit neutralen oder leicht alkalischen Lösungsmitteln nicht extrahierbar sind. Die Bindung des 3-wertigen Chroms erfolgt in Leber und Lunge schneller als die des 6-bindigen; in vitro wird die 6-wertige Form in 11 - 19 % zur 3-bindigen reduziert (246).

Biologische Wirkungen

Alle bekannten essentiellen Metalle haben ein Atomgewicht von weniger als 96 und alle essentiellen Elemente ein solches von weniger als 127 (246). Die meisten kommen in verschiedenen Oxidationszahlen vor, im Fall von Chrom in drei. Alle bilden charakteristische Chelate, die von Chrom sind oktaedrisch - genau wie die von Mangan (III), Eisen (III), Kobalt (III) (II) mit der Koordinationszahl 6 (10). Der Ionenradius ist identisch mit dem von Eisen (III), Molybdän (VI), Antimon (V), und Wolfram (VI) Chrom besitzt eine Affinität zu Sauerstoff- und

Stickstoffliganden; seine Oxidationszahl in biologischen Reaktionen ist nicht eindeutig bekannt.

Chrom ist im Blut an einen Eiweißkörper gebunden (105). Es aktiviert mit Mangan zusammen die Phosphoglucomutase in einem typischen Zweimetallsystem (301). Chrom ist darüber hinaus ein essentielles Spurenmetall für den Glucose- und Lipidstoffwechsel (188), ferner wird es für die Wirkung von Insulin benötigt (187). Im Tierexperiment führt Chrommangel zu einer verminderten Glucosetoleranz (275), außerdem läßt sich ein Zustand herbeiführen, der einem milden Diabetes ähnelt (255). Weiter konnte man im Tierversuch zeigen, daß Chrommangel zu erhöhtem Serum-Cholesterinspiegel und Bildung von Plaques in der Aorta führt (252; 250). Als Antwort auf eine orale Glucosezufuhr wird Chrom aus den Körperspeichern freigesetzt: GLINSMANN et al. (96) konnten nachweisen, daß der Chrom-Plasmaspiegel parallel mit dem Blutzuckerspiegel ansteigt und ebenso mit sinkendem Blutzuckerspiegel abfällt. Die zirkulierende Chrommenge wurde auf 175 ug (= 3 % des Körperchroms) geschätzt, die mit Erhöhung des Glucosespiegels um 93 ug zunehmen kann. Dabei ist nicht bekannt, ob das so mobilisierte Chrom eiweißgebunden oder frei vorliegt. Da Chrom im Serum sowohl in dialysabler wie in nichtdialysabler Form vorkommt, ist beides möglich.

Der auffallendste Effekt oraler Chromzufuhr konnte bei Kindern mit der Proteinmangelkrankheit Kwashiorkor beobachtet werden (139; 40). Sowohl Hungerhypoglycämie als auch Hyperglycämie nach i.v. Glucosezufuhr ließen sich durch Gabe von 250 ug Chrom (III) fast normalisieren. Bei erwachsenen Patienten konnte man die Erfahrung machen, daß pathologische Glucosetoleranztests (ohne klinisch manifesten Diabetes) nach Gaben von Chrom zur Norm zurückkehrten (165). Patienten mit manifestem Diabetes zeigten eine Verbesserung der Glucose-Toleranz nach Gaben von Chrom-

chlorid (95).

Eine halbjährige Verabreichung von 2,0 mg Chromazetat täglich ließ die Tendenz zur Senkung des Cholesterinspiegels erkennen (262); sie ist größenordnungsmäßig mit der zu vergleichen, die man durch Reduktion der gesättigten Fettsäuren in der Nahrung erzielen kann.

Chrommangel

Neben der durch die Auswahl von Nahrungsmitteln bedingten niedrigen Chromzufuhr kann auch durch die verschiedensten Herstellungsprozesse für Lebensmittel ein Mangelangebot zustande kommen (z.B. Zucker- raffinade, Getreidemahlen) (60; 262). Chromverluste treten auch vermutlich bei einer Schwangerschaft auf: die Ansprüche des Feten an die Mutter können wohl nicht durch erhöhte Chromaufnahme befriedigt werden, so daß man einen Pool postulieren muß, der in der Schwangerschaft angegangen wird. HAMBIDGE und RODGERSON (118) konnten zeigen, daß der Chromgehalt im Haar von Frauen, die schon geboren haben, etwa ein Drittel niedriger ist als bei Mullipara; diese Studien wurden in einer Gegend der USA durchgeführt, in der mit die niedrigsten Chrom-Gewebspiegel zu finden sind. Es erscheint möglich, daß der mütterliche Chromverlust unter der Schwangerschaft mit der zum Ende der Gravidität schlechter werdenden Glucosetoleranz zusammenhängt. Die laufenden Untersuchungen von HAMBIDGE et al. werden zeigen, ob ein derartiger Zusammenhang wirklich besteht und wenn ja, wie man dem Chromverlust und der veränderten Glucosetoleranz therapeutisch begegnen kann.

Noch größere Unterschiede im Chromgehalt der Haare berichteten die gleichen Autoren zwischen normalen und diabetischen Kindern (117). Die mittlere Chrom

konzentration der diabetischen Gruppe betrug 0,56 ug/g, die der gesunden Vergleichsgruppe 0,85 ug/g ($p = 0,001$). Mehrere Möglichkeiten bieten sich zur Klärung dieser Beobachtungen an: eine ungenügende Chromzufuhr könnte bei einem genetisch disponierten Individuum die Manifestation des Leidens herbeiführen; zweitens ist möglich, daß ein diabetischer Organismus einen anormalen Chrom-Stoffwechsel hat - entweder als mitauslösenden Faktor oder als eine Folge des Diabetes. Hierfür sprechen die Untersuchungsergebnisse von DOISY et al. (77). Die dritte Erklärungsalternative wäre, daß Chrom durch die Behandlung mit Insulin verloren geht. Im Augenblick ist eine endgültige Interpretation dieses Befundes jedoch noch nicht möglich.

Chrom und Arteriosklerose

Chrom scheint einen günstigen Effekt im Zusammenhang mit der Arteriosklerose zu spielen. Rattenexperimente haben gezeigt, daß Chrommangel mit einem gehäuftem Auftreten von atheromatösen Beeten in der Aorta verbunden ist. Dagegen verhinderte regelmäßige Chromzufuhr in ausreichenden Mengen das Zustandekommen atheromatöser Erscheinungen, sie senkte den Blut-Cholesterinspiegel und verlängerte das Leben der Versuchstiere (250; 263). Im Gegensatz zum Wirkungsmechanismus des Cadmiums bei der Senkung des Cholesterinspiegels (Einlagerung von Cholesterin in die Aortenwand) wirkt Chrom durch Förderung des Cholesterinabbaus und der Cholesterinausscheidung (250). Auch epidemiologische Erhebungen geben einen Hinweis für den Zusammenhang zwischen Chrom und Arteriosklerose (260). SCHROEDER et al. (265) sahen eine auffällige Korrelation zwischen den Chrom-Gewebsspiegeln und der Anfälligkeit für Herz-Kreislaufkrankungen. Während bei Nordamerikanern die

Chromspiegel der Gewebe im Alter absanken und oft nicht einmal mehr Spuren nachweisbar waren, blieben die Gewebskonzentrationen bei Populationen mit nur geringer cardio-vaskulärer Morbiditätsrate auch mit zunehmendem Lebensalter hoch (Afrikaner, Orientalen). Der durchschnittliche Chromgehalt des Herzens ist dort vierfach und der der Nieren sogar siebenfach so hoch wie bei Nordamerikanern. Als Erklärung für diesen Unterschied wird angeführt, daß in den USA sehr viel raffinierter Zucker verwendet wird, bei dessen Herstellung große Mengen Chrom verloren gehen, während Roh- und Naturzucker, welche in ärmeren Bevölkerungen die Regel sind, die für den Stoffwechsel ausreichenden Mengen an Chrom enthalten. So erscheint es durchaus einleuchtend, daß eben Chromverluste mit dem Urin bei gleichzeitiger Aufnahme chromarmer, kohlenhydratreicher Kost zu einem Mangelzustand führen. Berücksichtigt man zudem den positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum raffinierten Zuckers und der Mortalität an Herz-Kreislauf-erkrankungen (355), so erscheint der Zusammenhang zwischen Chrom und der Verhütung von Arteriosklerose noch bestätigt.

Chrom-Toxizität

Auch essentielle Spurenmetalle besitzen eine gewisse Toxizität. Wird die im Körper vorhandene Menge Chrom oral zugeführt, kommt es lediglich zu einer Irritation der gastrointestinalen Mucosa (246). Würde man nur Bruchteile der gesamten Körperchrommenge regelmäßig über längere Zeit geben, käme es wegen der fehlenden Akkumulationstendenz nie zu ernststen Schäden, ganz im Gegensatz zu Blei und Cadmium, die schon bei geringen regelmäßigen Dosen akkumulieren (246). In den Nachkriegs-Standards für die USA ist nur ein Trinkwasserlimit für 6-wertiges Chrom auf-

geführt (227): 50 ug/l. Diese Form hielt man für 100-fach toxischer als die 3-wertige, wenggleich jahrelange Zufuhr von Wasser mit einem Gehalt von 1000 - 25000 ug/l unschädlich war (63). Chromationen durchdringen die Zellmembranen in ziemlich kurzer Zeit; sie stellen ein starkes Oxidationsmittel dar. Hierauf sind im Vergleich zum 3-bindigen Chrom der größere Hautreiz-Effekt und die größere Toxizität zurückzuführen. Nach BOWEN (26) wirken 200 mg/Tag beim Menschen toxisch, 3000 mg/Tag letal.

Von den Verbindungen des Chroms besitzt Chromtrioxid in der Medizin als Hautadstringens eine gewisse Bedeutung; in stärkerer Konzentration wird es als Ätzmittel benutzt.

Als technische Gifte sind verschiedene Chromate wichtig, besonders Kaliumchromat, Kaliumdichromat, Bleichromat und Chrom-enthaltende Farben. Während 1 - 2 g Chromtrioxid zu akut-tödlicher Vergiftung und tiefer Verätzung führen (Chromsäure), gilt für Kaliumdichromat eine tödliche Dosis von 6 - 8 g (351). Bei den chronischen Intoxikationen steht die industrielle Chromstaubvergiftung an erster Stelle. An kleinsten Hautläsionen entstehen lochförmige, schlecht heilende und sich ausbreitende Geschwüre. Die Einatmung führt zu Katarrh und Nekrosen der Nasenschleimhaut, zu Katarrhen der Atemwege und Conjunctivitis (28). Chrom führt zu Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut mit Ausbildung von Ekzemen. Nach MANUSCO (175) sind bei chronischer Chromvergiftung entzündliche und ulzerierende Krankheiten des Gastrointestinaltrakts relativ häufig.

Chrom und Lungenkarzinom

Die Bronchialkrebshäufigkeit bei Chromarbeitern soll je nach Alter zwischen 32 und 325 mal größer

sein als bei der Durchschnittsbevölkerung (31). Tierexperimentelle Untersuchungen brachten hierzu keine eindeutigen Ergebnisse (188; 142).

Im Lungenkarzinomgewebe ist die Chromkonzentration 1,2 mal so groß wie in der gesunden Lunge, während in der Umgebung des Karzinoms die Konzentration sogar 3,2 mal größer ist (222) (die Chromkonzentration beträgt in der Lunge durchschnittlich 20 - 50 ug/g veraschtes Gewebe (157; 327)).

Zusammenfassung

Chrom kann noch zu den häufig auf der Erde vorkommenden Elementen gerechnet werden und gelangt mit zahlreichen Produkten in den Organismus. Der Chromgehalt des Trinkwassers ist dabei aber mehr von der Art der Aufbereitung als von geographischen Bedingungen abhängig; der Standard der WHO für die Chromkonzentration im Trinkwasser liegt mit 50 ug/l so hoch, daß er kaum je erreicht wird. Trinkwasser spielt also für die Chromaufnahme kaum eine Rolle. Der Chromgehalt der Luft in Industriebezirken schwankt zwischen weniger als 0,002 und 0,1 ug/m³; hieraus erklären sich die hohen Chromkonzentrationen in der Lunge. Nahrungsmittel enthalten im Durchschnitt wenig Chrom. Die zwischen verschiedenen geographischen Großräumen unterschiedlichen Gewebskonzentrationen zeigen eine Tendenz zur Abnahme mit zunehmendem Lebensalter (wenn man einmal vom umgekehrten Verhalten der Lunge absieht), was u.a. mit unzureichender Chromzufuhr in Verbindung gebracht wird. Die Hauptdepots sind Muskulatur, Fettgewebe und Haut. In mehreren Geweben besteht eine Korrelation zu anderen Spurenelementen, deren Bedeutung unklar ist. Die tägliche Chromaufnahme liegt zwischen 50 und 200 ug, wovon bis zu 40 % resorbiert werden. Die Ausscheidung erfolgt mit den Faeces und

dem Urin. Chrom ist ein essentielles Spurenelement für den Glucose- und Lipidstoffwechsel, indem es die Glucosetoleranz verbessert und den Cholesterinspiegel senkt. Bei Frauen kann es in der Schwangerschaft zu Mangelzuständen kommen. Wegen der fehlenden Akkumulationsneigung liegt die Toxizitätsgrenze relativ hoch. Es besteht eine Verbindung dieses Elements zum Bronchialkrebs.

M O L Y B D Ä N

Molybdän, Atomgewicht 95,94 - Ordnungszahl 42, ist ein sehr hartes, gut verformbares Metall. Es ist relativ säureresistent und besitzt eine gute Wärmefestigkeit. In der Erdkruste steht es mit 0,0014 % an 39. Stelle der dort vorkommenden Elemente und ist somit fast so häufig wie Blei. In der Industrie findet es als Legierungsmittel für einige Stahlsorten Verwendung, wodurch Festigkeitswerte und Korrosionsbeständigkeit verbessert werden. Weiterhin hat Molybdän eine Bedeutung für Magnetwerkstoffe, Heizelemente und Schneidewerkzeuge.

Molybdän in Wasser und Luft

BOWEN (26) gibt den Molybdängehalt von Seewasser mit 10 ug/l, den von Frischwasser mit durchschnittlich 0,35 ug/l an. REICHERT (230) fand im Rheinwasser bei Mainz weniger als 0,1 ug Mo/l, im Grundwasser des Mainzer Raumes durchschnittlich 0,4 (< 0,1 bis 1,8) ug/l und im Mainzer Trinkwasser durchschnittlich weniger als 0,1 (< 0,1 bis 0,15) ug Mo/l.

Bei einer Untersuchung des Spurenelementgehalts der Luft in 58 Städten der USA konnte Molybdän nur

in 15 Fällen nachgewiesen werden. Die Konzentrationen lagen zwischen 0,01 und 0,03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; die Konzentrationen in ländlichen Gegenden schwankten zwischen 0,001 und 0,0032 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. In Motorabgasen wurde Molybdän nicht nachgewiesen (264). HETTCHE (129) untersuchte von Dezember 1961 bis November 1962 den Molybdängehalt der Hamburger Straßenluft: bei einem Gehalt von 0,217 mg Staub / m^3 Luft wurden durchschnittlich 0,006 $\mu\text{g Mo}/\text{m}^3$ Luft ermittelt. Die Vergleichswerte von Dortmund lagen bei 0,004 $\mu\text{g Mo}/\text{m}^3$ (128).

Molybdän in der Nahrung

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Molybdänkonzentrationen in verschiedenen Nahrungsmitteln (267). Die Produkte mit den höchsten Molybdängehalten sind Getreide, Fleisch und Leguminosen. Wenig oder kein Molybdän ist in Gemüsen, Zuckern und Fetten vorhanden. Da Molybdän ein essentieller Ko-Faktor für die beim Purinabbau notwendige Xanthinoxidase ist, verwundert es kaum, Molybdän eher in purinreichen Nahrungsmitteln vorzufinden. Da Purine vor allem Bestandteile von Zellkernen sind, enthalten solche Produkte relativ viel Molybdän, in denen die Zellen dicht gepackt liegen und wenig Interzellulärsubstanz vorhanden ist (z.B. Fleisch). Zellarme und zellfreie Nahrungsmittel - wie die meisten Fette, Zucker und Öle - enthalten somit kaum oder gar keine Purine (352; 215) und folglich auch wenig Molybdän. Allerdings findet man in Produkten mit hohen Purinkonzentrationen nicht zwangsläufig auch viel Molybdän.

Molybdän im Organismus

Beim Menschen läßt sich Molybdän regelmäßig in Le-

TABELLE 14: Molybdän in Nahrungsmitteln
(ug/g Frischgewicht)

Meeresprodukte

Heilbutt	0,04
Schellfisch, gekocht	0
Kabeljau, roh, gesalzen	0
Sardellen, Portugal	0
Sardinen, Norwegen	0,03
Seemuscheln, gefriergetrocknet	0,56
Shrimps, gefroren	0,03
Hummer, gefroren	0,23
Hummer, gekocht	0

Fleisch

Frikadelle (Rindfleisch)	0
Rinderleber	1,97
Rindernierchen	21,40
Schweinelende	3,68
Schweineleber	1,70
Lammkotelett	5,0
Hühnerbrust	0

Molkereiprodukte

Milch, pasteurisiert, homogenisiert	0,10
Magermilchpulver	0,29
Butter	0,09
Eis, Vanille	0
Ei	0,49
Eiweiß	0,12

Getreide und Cerealien

Weizen	2,06
Roggenkörner	1,47
Hafer	0,70
Gerste	1,37
Buchweizen	4,85
Eiernudeln	0,46
Puffreis	1,84

Gemüse und Obst

Erbsen	3,50
Bohnen, grün	0,66
Wachsbohnen, gelb	0,43
Limabohnen	0,31
Bohnen, aus Büchse	0
Linsen	0,69
Kartoffeln	0,03
Rote Beete	0
Karotten	0,08
Zwiebeln, weiß	0
Schalotten	0
Gurke	0,01
Tomaten, aus Dose, Italien	0
Tomatensuppe, aus Dose	0,34
Pfeffer, grün	0
Blumenkohl	0
Kohl	0,02
Salat	0,05
Sellerie	0,02
Spinat	0,26
Banane	0,03
Pflaumen	0,06
Erdbeeren	0,09
Orangensaft	0,79

Getränke

Tee, schwarz	0
Pulverkaffee	0
Kakao	0
Weißwein	0,04
Rotwein	0,06
Bier	0,06
Whisky, schottisch	0,17

Verschiedenes

Senf	0,68
Muskatnuß, gemahlen (rot u. weiß)	0,21
Sonnenblumenkerne	1,03
Weizenkeime	5,12

ber, Niere, Nebenniere, Fettgewebe und Blut nachweisen. Von den insgesamt im Körper vorhandenen knapp 9 mg befanden sich allein in der Leber ca. 2 mg, in Fettgewebe und Blut ca. 0,3 mg (267). Bei der Untersuchung des Molybdängehalts menschlicher Organe und Gewebe (267) war deutlich zu erkennen (bei einer unteren Nachweisgrenze von 2 μg Mo/g Gewebe), daß dieses Element in mehr als der Hälfte der Fälle im Gehirn, Zwerchfell, Oesophagus, Jejunum, Omentum, Pankreas, Milz, Magen, Hoden, Schilddrüse und Prostata vorhanden war, seltener dagegen in der Aorta, in der Muskulatur, in Knochen, Trachea, Ovar und Uterus. Die höchsten Konzentrationen fanden sich, außer in der Leber, in Niere, Nebenniere, Fettgewebe und Omentum, die niedrigsten in Aorta, Ösophagus, Haut, Trachea, Uterus und Harnblase. An der unteren Grenze der Nachweisbarkeit lagen die Konzentrationen in Gehirn, Zwerchfell und Rectum. Im Bereich des Gastrointestinaltrakts war Molybdän fast nur im Jejunum vorhanden. Die durchschnittlichen Gewebskonzentrationen sind mit einigen Werten aus anderen Untersuchungen in Tabelle 15 zusammengefaßt. Vergleicht man die Gewebskonzentrationen von Organen aus verschiedenen geographischen Räumen, so ist zu erkennen, daß sowohl die Häufigkeit des Vorkommens in den Geweben als auch die Gewebskonzentrationen in den USA geringer sind als woanders: 12 $\mu\text{g/g}$ gegenüber 21 $\mu\text{g/g}$ (326; 328). Lediglich in Leber und Niere gab es keine Unterschiede.

In verschiedenen Geweben war Molybdän signifikant häufig mit anderen Elementen nachweisbar: mit Mangan in der Nebenniere, mit Kupfer und Zink in der Leber sowie mit Kupfer im Omentum (267). Eine Akkumulationsneigung scheint in Geweben von US-Bürgern nur im 6. Lebensjahrzehnt zu bestehen, während in Geweben aus anderen Regionen eine geringgradige Anreicherung

Tabelle 15 : Durchschnittliche Gewebeskonzentrationen
in molybdänpositiven Gewebeproben
(ug Mo/ g Asche)

Nebenniere	15	Larynx	< 4
Aorta	< 4	Trachea	< 4
Gehirn	< 4	Lunge	< 4
Zwerchfell	< 4	Herz	< 4
Muskulatur	< 4	Leber	77
Uterus	< 4	Niere	31
Blase	< 4	Pankreas	< 4
Oesophagus	< 4	Milz	< 4
Magen	< 4	Knochen	< 4
Duodenum	< 4	Haut	< 4
Jejunum	< 4	Omentum	< 4
Coecum	< 4	Prostata	< 4
Sigmoid	< 4	Schilddrüse	< 4
Rectum	< 4	Fettgewebe	5

(Angaben bezogen auf Frischgewicht)

Zahnschmelz	0,026 - 0,12 ug/g	(207)
Dentin	1,0 - 10 ug/g	(120)
Zahnplaque	10,0 - 100 ug/g	(120)
Blutserum	0,6 - 0,8 ug %	(182)
	10,0 - 30,0 ug %	(101)
Vollblut	0,33 ug %	(30)
	1,4 ug %	(25)
	7,2 ug %	(36)

während des ganzen Lebens eintritt (267).

SCHROEDER et al. (267) untersuchten den Menuplan eines Krankenhauses auf Molybdän:

	Frischge- wicht (g)	ug Mo/g	Mo (ug)
Frühstück	645	0,10	64,5
2. Frühstück	848	0,054	45,8
warmes Abendessen	647	0,40	258,8
insgesamt	2140	durch- 0,17 schn.:	insg. 369,1

BOWEN (26) hingegen gibt für einen 70 kg schweren Menschen - bei 750 g Trockennahrungsgewicht - eine Molybdänaufnahme von ca. 700 ug/Tag an. Die Zufuhr mit dem Trinkwasser und der Luft ist unerheblich (264).

Eine Aufstellung der Molybdänaufnahme und -ausscheidung von 5 Versuchspersonen über verschieden lange Beobachtungszeiträume (330) zeigt eine gute Übereinstimmung mit den von SCHROEDER et al. (267) berichteten Werten für die tägliche Molybdänaufnahme und läßt zugleich erkennen, daß mehr als die Hälfte der Molybdänausscheidung via Urin erfolgt.

	Beobachtungs- zeit in Tagen	mittlere Aufnahme ug/Tag	Ausscheidung Faeces % Urin %	
Person 1	30	99	21	79
Person 2	30	101	37	63
Person 3	347	210 ± 0,02	48	52
Person 4	347	460 ± 0,08	42	58
Person 5	70	110 ± 0,01	73	27

(Für jede Person wurde ständig der Molybdängehalt in Nahrung und Getränken sowie Exkrementen bestimmt). STROHMEYER (304) empfiehlt eine tägliche Aufnahme von 0,2 ug Molybdän. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, daß die Verbindungen des 6-wertigen Molyb-

däns schnell resorbiert werden (17); die Ausnutzung wird mit 50 - 100 % angegeben (161).

Offensichtlich existiert im Darm kein Mucosablock, doch dürfte die Leber als Kontrollorgan der Molybdänaufnahme eine Rolle spielen, indem sie das bei einem Überangebot resorbierte Molybdän wieder mit der Galle eliminiert. Über das Verhalten der Niere bei Mangelzuständen ist hingegen nichts bekannt (267). Die durchschnittliche Urinausscheidung wird bei einer vergleichenden Zusammenstellung von SCHROEDER und NASON (269) mit 100 - 140 ug/l angegeben, von anderen Autoren mit 10 - 20 ug/l (67) bzw. 40 ug/Tag (221).

SCHROEDER et al. (267) kommen zu folgender Tagesbilanz:

Aufnahme (ug)

mit der Nahrung	335	(210 - 460)
mit Trinkwasser	2,8	(0 - 136)
mit der Atemluft	0,1	
insgesamt ca.:	335	(210 - 595)

Ausscheidung (ug)

mit dem Urin	190	(116 - 252)
mit den Faeces	125	(90 - 190)
mit dem Schweiß	20	
insgesamt ca.:	335	(226 - 462)

Vegetarier haben sicherlich einen geringeren Molybdänumsatz, Menschen mit sehr fleischreicher Nahrung einen höheren.

Bei 6 - 10 jährigen Mädchen konnte man beobachten, daß Molybdän bei einer 100 ug/Tag übersteigenden Zufuhr retiniert wurde (84), was sicherlich mit dem Wachstum in Zusammenhang gebracht werden kann.

Biologische Wirkungen

Molybdän existiert in 6 Oxidationszahlen; in der Natur kommt es in der 3-, 5- und 6-wertigen Stufe vor. Es gibt einige wenige Enzyme, die Molybdän als Ko-Faktor benötigen; es handelt sich ausnahmslos um Flavoproteine. Zwei davon sind mit Sicherheit bei Säugern vorhanden: Xanthinoxidase und Aldehydoxidase (267). Während bei Versuchs- und Weidetieren Molybdänmangel- und Überschußfolgen bekannt sind, die auf die beiden angeführten Enzyme zurückzuführen sind (333; 71), besteht über die Bedeutung dieser beiden Enzyme im Zusammenhang mit Molybdän beim Menschen noch keine endgültige Klarheit (267). Ein Einfluß von Molybdänmangel auf die Bildung von Xanthinsteinen in der Niere wird ebenso spekulativ diskutiert wie die Bedeutung von Molybdän für den Harnsäure-Metabolismus (108). Molybdän scheint einen günstigen Einfluß auf die Verhütung von Karies zu haben (6; 170; 172).

Molybdän bei verschiedenen Krankheiten

Beim Lungenkrebs enthält das maligne Gewebe (0,028 ug/g) weniger Molybdän als die gesunde Umgebung (0,055 ug/g) oder die gesunde Vergleichslunge (0,09 ug/g) (222). Ähnlich fanden TIETZ et al. (323) den Molybdängehalt in Leber und Lunge bei Krebserkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erniedrigt; für die Niere galt diese Beobachtung nicht.

PFEILSTICKER (222) stellte bei Karzinompatienten eine Verminderung der Molybdänkonzentration im Urin ($7,4 \pm 8,6$ ug/l) gegenüber gesunden Menschen fest ($12,1 \pm 13,0$ ug/l). Diese Erscheinung wird allerdings nicht als spezifisch erachtet, während ein Anstieg der Zinkkonzentration in Verbindung mit einem Abfall der Molybdänkonzentration (ab einem Zn/Mo-Verhältnis

über 300) auf ein Malignom verdächtig sein soll. Der gleiche Autor untersuchte auch die Urinkonzentrationen bei verschiedenen anderen Krankheitszuständen. So ergaben sich folgende Abweichungen:

Nephrose	5,0	$\pm$	3,0	ug Mo/l
Diabetes mell.	3,4	$\pm$	0,95	ug Mo/l
Leberzirrhose	6,6	$\pm$	3,3	ug Mo/l
Schwangerschafts-nephropathie	26	$\pm$	30	ug Mo/l

Bei Besserung der jeweiligen Krankheitsbilder kehrten diese Verschiebungen zur Norm zurück.

Beim Myokardinfarkt ist die Molybdänkonzentration im Herzen größer als beim Gesunden (347). Die Konzentration dieses Spurenelements ist ferner bei Urämikern im Blut erhöht (30; 34), ebenso steigt die Leberkonzentration bei Hämochromatose (34).

Molybdäntoxikologie

BROWNING (29) bezeichnete Molybdän als das am wenigsten toxische Metall, das in der Industrie Verwendung findet; bisher sind nur allgemeine Reizerscheinungen durch molybdänhaltige Stäube, Rauch und Nebel im Bereich des Respirationstrakts bekannt geworden (17).

Über die Molybdäntoxizität bei Menschen gibt es keine eingehenden Untersuchungen (171).

Zusammenfassung

Molybdän gehört zu jenen Elementen, die bisher in ihrer Bedeutung für den Menschen zu wenig beachtet wurden. Die Konzentrationen im Wasser und in der Luft sind ausgesprochen niedrig. Unter den Nahrungs-

mitteln enthalten zellarme Produkte wenig Molybdän, während Fleisch, Getreidekörner und Leguminosen relativ viel Molybdän aufweisen.

Im menschlichen Organismus finden sich ca. 9 mg dieses Elements; Leber, Niere, Nebenniere, Blut und Fettgewebe sind die Gewebe mit den höchsten Molybdänkonzentrationen. Das gehäufte Auftreten zusammen mit verschiedenen anderen Elementen ist bisher nicht geklärt. Die Akkumulation mit zunehmendem Lebensalter ist unerheblich.

Mit der Nahrung werden täglich zwischen 300 und 400 ug Molybdän aufgenommen. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Niere. Die Bedeutung dieses Elementes liegt vermutlich in seiner Funktion als Ko-Faktor zweier Enzyme, wenngleich für den Menschen keine Mangel- oder Überschußerscheinungen gesichert sind. Das Homöostaseprinzip scheint zu gelten; ob das Element für den Menschen essentiell ist, bleibt offen.

M A N G A N

Mangan, Atomgewicht 54,93 - Ordnungszahl 25, ist ein fast silberweißes, dem Eisen äußerlich ähnliches Metall, das jedoch härter und spröder ist. Auch im chemischen Verhalten zeigt es viele Ähnlichkeiten mit Eisen. Mangan tritt in sieben Oxidationszahlen auf, von Bedeutung sind jedoch vor allem die Oxidationszahlen 2, 4 und 7. Mit einem Gehalt von 0,085 % steht Mangan an 14. Stelle der die Erdkruste zusammensetzenden Elemente, d.h. es ist achtmal so häufig wie Zink und Kupfer. Reines Mangan kann wegen seiner Sprödigkeit nicht als Werkstoff verwendet werden, es hat aber als Zusatz zu Eisen und hochwertigen Stahlsorten große Bedeutung.

Mangan in Luft und Wasser

HETTCHÉ (129) untersuchte den Mangangehalt in Hamburger Luft, indem er den Staubgehalt der Luft ermittelte und in ihm die Mangankonzentration bestimmte. In 0,217 mg Staub /m³ Luft wurden so bei den über ein Jahr dauernden Messungen 0,188 ug Mangan im m³ festgestellt. Nach BOWEN (26) beträgt der Mangangehalt der Stadtluft in nordamerikanischen Industriesiedlungen 0,1 - 0,3 ug/m³, in britischen Industriestädten 0,01 - 0,1 ug/m³, in sonstigen Lebensräumen < 0,01 ug/m³. Nach anderen amerikanischen Angaben ist der Luftmangangehalt in Städten 0,001 - 0,055 ug/m³, in ländlichen Gegenden im Durchschnitt 0,001 - 0,012 ug/m³ (1; 314). Die Mangankonzentrationen in Frischwasser wird von BOWEN (26) mit 12 ug/l, in Seewasser mit 2 ug/l angegeben.

Mangan in der Nahrung

In Tabelle 16 sind die Mangankonzentrationen einiger Nahrungsmittel aufgeführt (254). Wie daraus zu ersehen ist, liegt der Mangangehalt bei den Meeresprodukten und bei Fleisch relativ niedrig. Große Konzentrationen sind hingegen bei der Gruppe der Gewürze zu finden.

Mangan im menschlichen Organismus

Die menschlichen Gewebe enthalten ausnahmslos Mangan. Die Konzentrationen sind, wie aus Tabelle 17 zu entnehmen ist (254), in allen Lebensabschnitten sehr konstant, d.h. es findet mit zunehmendem Alter keine Akkumulation statt. Säuglinge bis zum Alter von sechs Wochen haben in ihrem Körper relativ viel mehr Mangan als ältere Kinder, besonders in

TABELLE 16: Mangankonzentrationen in einigen
Nahrungsmitteln (ug Mn/g Frischgewicht)

Getreide und Cerealien

Weizen, Saat	11,32
Weizenmehl	5,2
Weißbrot	1,78
Weizen-Vollkornbrot	1,43
Buchweizen, Saat	13,11
Hafer, Saat	6,46
Hafererschleim	2,72
Gerste, Saat	17,80
Maiskörner	1,31
Reis (USA), braun	1,42
Reis (Madagaskar)	1,17
Reis (Japan), unpoliert	2,08
Reis (Japan), poliert	1,53
Hirse, Saat	2,04
Makkaroni	10,56

Milchprodukte

Vollmilch	0,19
Milch, euterfrisch	0,14
Magermilchpulver	0
Butter	0,96
Käse, Schweizer	1,32
Käse, Gorgonzola	1,88
Ei	0,53
Eiweiß	0,43
Eigelb	0,88

Fleisch und Geflügel

Roastbeef	0,05
Rinderleber	0,16
Rinderniere	0
Schweinelende	0
Schweinekotelett	0,34
Schweineleber	0,09
Schweineniere	0,75
Lammkotelett	0,34
Lammnieren	0,30
Hühnerbrust	0,21

Meeresprodukte

Austern, frisch-gefroren	0,06
Kammuscheln, frisch	0,11
Shrimps, frisch-gefroren	0,02
Kabeljausteam	0,02
Heilbuttsteak	0,12
Hering, geräuchert	0,04
Sardinen (Marokko), aus Dose	0
Sardellen (Portugal), aus Dose	0,10

Obst und Nüsse

Floridaorange	0,35
Tangerine-Orange (Florida)	0,62
Pfirsich	1,02
Birne	0,33
Apfel, MacIntosh	0,31
Rosinen, abgepackt	4,68
Aprikosen, aus Dose	0,20
Melone, Canteloupe	0,26
Pekannüsse	35,09
Mandeln	24,69
Walnüsse	7,52
Erdnüsse, gesalzen	6,91
Kokosnuß, frisch	0,38

Gemüse

Bohnen, grün, aus Dose	0,24
Erbsen, frisch	0,64
Karotten, aus Dose	1,56
Rote Beete, frisch	0,41
Rote Beete, aus Dose	1,34
Rübe, grün, frisch	4,71
Spinat, aus Dose	1,42
Spinat, frisch	7,77
Kohl, frisch	1,13
Spargel, frisch	0,32
Spargelspitzen, aus Dose	0,27
Gurke, frisch	0,14
Rhabarber, frisch	4,57
Tomaten, aus Dose	0,30
Tomatensuppe, aus Dose	0,32

Gewürze und Getränke

Tafelsalz	0
Pfeffer, schwarz	47,48
Paprika	4,86
Gewürznelke	262,86
Ingwer, gemahlen	87,33
Thymian, gemahlen	82,65
Lorbeerblatt, getrocknet	67,19
Knoblauch, frisch	0,95
Knoblauchpulver	0,45
Chillipulver	0,62
Kümmelkörner	2,02
Senfkörner	1,26
Essig	2,54
Kaffee, gemahlen	20,65
Teeblätter	275,58
Kaffee, Aufguß	0,85
Tee, Aufguß	6,9

Fette und Öle

Lebertran (Norwegen)	4,95
Sonnenblumenöl	1,47
Baumwollsamensöl	2,52
Maisöl	1,00
Erdnußöl	1,00
Leinsamensöl	4,20
Schweineschmalz	0,98

Alter	Aorta	Gehirn	Zwerchfell	Herz	Niere	Leber	Lunge	Pankreas	Milz	Schilddrüse
Neugeb.	37	46	66	74	79	101	54	-	75	-
1-45 Tage	39	11	15	20	51	82	35	-	25	-
45 ^{Tag} - 10J	45	18	28	15	70	140	16	134	18	-
10 - 19 J	11	18	17	19	88	151	36	112	12	-
20 - 29 J	13	19	15	21	89	119	17	106	11	30
30 - 39 J	11	19	14	23	84	110	21	102	12	15
40 - 49 J	10	20	19	24	89	108	27	108	12	19
50 - 59 J	6	20	15	22	70	100	29	94	16	24
60 - 69 J	10	17	26	19	72	98	32	103	15	17
- 70 J	11	22	24	24	72	136	37	113	14	22
80 J	4	18	21	18	88	86	17	69	6	11
durch- schnittl. Werte bzw.	11,2 ± 1,2	20 ± 0,7	17 ± 1,2	23 ± 0,9	91 ± 4,0	130 ± 7,0	24 ± 2,0	110 ± 4,9	11 ± 0,8	19 ± 2,3
Zahl der Fälle	95	127	91	139	143	148	141	138	143	21

TABELLE 17: Mangankonzentrationen einiger Gewebe in Abhängigkeit vom Lebensalter (ug Mn/g verashtes Gewebe)

den Organen und Geweben, die sonst im allgemeinen niedrige Konzentrationen aufweisen; allerdings stellt sich ziemlich bald ein Spiegel ein, der über Jahrzehnte relativ konstant bleibt. Die Schwankungsbreite der Gewebskonzentrationen ist also sehr gering, obwohl die Werte von Individuen ganz verschiedener Regionen stammen. Die höchsten Manganwerte wurden mit 68 - 180 ug/g in Organen gemessen, die besonders stark mit spezifischen Aufgaben im Stoffwechselfektor betraut sind: Pankreas und Leber. Weiterhin finden sich hohe Gewebskonzentrationen in Organen mit physiologisch wichtigen Membrantransportmechanismen: Niere und Darm. Im Schnitt niedrigere Konzentrationen (Werte kleiner als 25 ug/g) weisen die Organe auf, die für den eigentlichen Stoffwechsel des Gesamtorganismus weniger Bedeutung haben: Aorta, Herz, Milz, Zwerchfell, Muskulatur, Blase, Haut, Ovarien, Prostata, Hoden, Uterus und Knochen. Die Unterschiede zwischen diesen beiden aufgezählten Organgruppen sind eklatant. Magen, Fettgewebe, Nebenniere und Omentum weisen mittlere Konzentrationen auf (36 - 48 ug/g) (siehe auch Tabelle 18) (254). Der auffällige Unterschied zwischen der oberen und unteren Gruppe in Bezug auf Mangan besteht auch zwischen den Organgruppen hinsichtlich ihres Gehalts an K, Ca, P, Cu, Zn; nur für Magnesium gilt diese Beobachtung nicht (326).

SCHROEDER et al. (254) gingen ferner der Frage nach, ob es etwa unterschiedliche Organmangankonzentrationen gibt, wenn man Menschen unterschiedlicher geographischer Regionen vergleicht. Es stellte sich heraus, daß aber keine wesentlichen regionalen Unterschiede existieren und daß auch von Manganmangel in bestimmten Gebieten keine Rede sein kann (USA, Hawai, Schweiz, Afrika, Naher Osten, Ferner Osten). Obwohl die für jedes einzelne Organ gemessenen Manganwerte bei den Menschen der genannten Regionen

Ileum	110	±	11,0
Rectum	82	±	19,0
Sigmoid	76	±	9,7
Jejunum	70	±	10,0
Omentum	48	±	9,8
Magen	47	±	2,5
Fettgewebe	37	±	4,41
Nebenniere	36	±	3,1
Haut	22	±	10,0
Prostata	19	±	2,9
Blase	18	±	1,7
Ovar	18	±	2,2
Oesophagus	17	±	1,5
Trachea	14	±	1,0
Hoden	14	±	0,6
Uterus	12	±	1,3
Larynx	8	±	1,1
Muskulatur	6	±	0,4
Knochen	2		

TABELLE 18: Mangankonzentrationen verschiedener Gewebe (ug Mn/g verashtes Gewebe)

ziemlich übereinstimmen, wurden die Ergebnisse mit dem Computer darauf überprüft, ob eine Korrelation zwischen den Manganwerten und den Konzentrationen anderer Elemente besteht. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,50 und darüber sowie bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,30 - 0,50 und einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,001$ und darunter ließen sich eine ganze Reihe von Parallelitäten aufzeigen.

Von 28 studierten Gewebskonzentrationen bestand eine Korrelation der Mangankonzentration zur Kupferkonzentration in 17,
Magnesiumkonzentration in 14,
Phosphorkonzentration in 14,
Chromkonzentration in 11,
Eisenkonzentration in 11,
Zinkkonzentration in 8,
Bleikonzentration in 8 Organen.

Die Mangankonzentration war korreliert zur Kupfer- und Eisenkonzentration bei 12 Organen, während sie zu Kupfer, Eisen und Chrom gleichzeitig in sieben verschiedenen Organen/Geweben parallel lief (Muskulatur, Sigmoid, Rectum, Herz, Oesophagus, Zwerchfell und Milz).

Manganverteilung in der Lunge

Die Mangankonzentrationen waren im Bereich der Lungenspitze größer als an der Lungenbasis. Die regionalen Lymphknoten enthielten 4 mal soviel Mangan pro g Gewebe, was auf verschiedene Weise interpretiert werden kann: entweder kommt die Anreicherung durch eine Filterfunktion zustande oder der steady-state-Spiegel ist per se höher (192).

Im einzelnen sehen die Mangankonzentrationen in den verschiedenen Anteilen des respiratorischen Systems folgendermaßen aus (ug Mn/g Frischgewebe):

rechte Lunge	Apex	0,135
	Basis	0,109
linke Lunge	Apex	0,146
	Basis	0,104
Lungen-Lymphknoten		0,732
Paratracheal-Lk. (rechts)		0,553
Paratracheal-Lk. (links)		0,565
Pleura visceralis		0,260
Trachea		0,089
A. Pulmonalis		0,089
V. Pulmonalis		0,064
Zunge		0,15

PFEILSTICKER (222) gibt die Lungenkonzentration mit 0,36 ug Mn/g Frischgewebe an, TIPTON und SHAFER (327) mit 5 - 170 ug/g veraschtes Gewebe (durchschnittlich 24).

Mangan in Liquor cerebrospinalis und Gehirn

Der Gehalt des Liquors unterliegt Tagesschwankungen (wie dies auch für andere Metalle zutrifft). Tags sind die Konzentrationen höher als in der Nacht (240); die durchschnittliche Konzentration liegt zwischen 0,83 und 1,50 ug/l (54). Nach DELVA ist der Mangan-gehalt in den einzelnen Hirnteilen unterschiedlich (68): große Konzentrationen finden sich in der Occipitalregion, sehr niedrige im Frontallappen.

Mangan im Zahnsystem

Zahnschmelz	0,15 - 1,0 ug/g (13)
Dentin	0,17 - 0,51 ug/g (13)
Plaque	100 - 1000 ug/g (120)
Speichel	0,28 $\pm$ 0,06 ug % (150) als Metallkomplex.

Mangan im Endometrium

HAGENFELDT et al. (116) untersuchten den Mangan-gehalt des Endometriums zu verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus (ug/g Protein) (Durchschnittswerte):

frühe Prolife- ration	späte Pro- liferation	frühe Sekreti- onsphase	späte Sekre- tionsphase
3,31	1,71	1,73	1,62

Mangan im Blut

Vollblut	2,9 $\pm$	0,2	ug % (36)
	10,45 $\pm$	2,27	ug % (55)
	11,60		ug % (216)
Erythrozyten	13,0 $\pm$	0,43	ug/100 ml (41)
Plasma	2,69	(2,1-3,02)	ug % (216)
	2,20 $\pm$	0,66	ug % (55)
	1,60 $\pm$	0,10	ug % (212)
Serum	4,5 $\pm$	0,26	ug % (41)
	2,5	(2,05-2,97)	ug % (216)
	1,68	(0,05-21,0)	ug % (182)
	2,46 $\pm$	0,30	ug % (55)
	2	(0 - 6)	ug % (101)

Als Carrier für Mangan im Plasma dient ein β_1 -Globulin, an das fast alles Plasmamangan gebunden ist (53). Der nicht carriergebundene Teil findet sich in den Erythrozyten - entweder als Mangan-Porphyrin oder als Chelatkomplex mit Häm (23).

Der Mangangehalt des gesamten Organismus wird von TIPTON (332) mit 12 mg angegeben, von anderen wird er auf 10 - 20 mg geschätzt (352). Die Manganaufnahme eines Tages wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich, aber doch im gleichen Größenordnungsbereich angegeben:

2,1	- 2,28 mg	(84)
2,13	- 2,43 mg	(225)
2,4	mg	(254)
2,57	mg	(90)
3,1	mg	(229)
3,7	mg	(208)
8,3	mg, davon 0,004 - 0,24 mg mit dem Trinkwasser (291).	

Nach dem Speiseplanbeispiel einer Großküche verteilt sich die Tageszufuhr an Mangan wie folgt auf die einzelnen Mahlzeiten (254):

	<u>Frischgewicht</u> <u>(g)</u>	<u>ug Mn/g</u>	<u>insgesamt</u> <u>ug Mn</u>
Frühstück	766	1,13	865,6
Mittagessen	860,8	1,43	1239,2
Abendessen	898,7	0,33	296,7
insgesamt	2525,5	durch-0,96 schnt.	2401,5

Die Unterschiede bei den Angaben über die Aufnahme hängen vor allem mit den verschiedenen EBgewohnheiten der untersuchten Personen zusammen, ferner mit dem unterschiedlichen Gehalt des Wassers und der Luft an Mangan. Weiterhin dürfen die meist schwer aufdeckbaren Manganbelastungen am Arbeitsplatz nicht vergessen werden. Aufnahmen von nur 0,5 mg mit der Nahrung sind bei einer für den arbeitenden Menschen normalen Kalorienzahl von 2300 kcal/Tag beispielsweise bei einem Speiseplan zu erwarten, der Fleisch, Meeresprodukte, Milchprodukte, Brot, Fett und Zucker als wesentliche Kalorienspender enthält. Große Manganaufnahmen von 15 - 20 mg/Tag (bei 2300 kcal/Tag) entstehen bei einer Nahrungsform, die überwiegend vegetarisch zusammengestellt ist, besonders wenn zusätzlich Mangan mit Gewürzen, Tee

o. ä. hinzukommt. Entsprechend solchen unterschiedlichen Manganaufnahmen sind die Manganbilanzen auch individuell oft sehr different.

Vor allem die Arbeiten von COTZIAS und Mitarbeitern (23; 24; 53; 54; 55; 56) haben sehr viel zur Aufklärung des Manganstoffwechsels beigetragen. Danach passieren mit der Nahrung aufgenommene, zweibindiges Mangan oder Mangan-Chelatkomplexe den Magen unverändert. Erst im Darm-- durch das alkalische Milieu bedingt - entstehen günstige Bedingungen für eine Oxidation. Ähnlich dem Eisenmucosablock scheint auch für Mangan ein Limitierungsmechanismus in der Darmschleimhaut zu existieren, d.h. die Mangankonzentration im Darm und der Füllungszustand des Körperpools bestimmen hauptsächlich die Manganresorptionsquote. Eine bestimmte Menge des resorbierten Mangans gelangt gleich wieder via Galle zur Ausscheidung, allerdings wird ein Teil davon im Sinne eines enterohepatischen Kreislaufs erneut aufgenommen. Ist die Leberausscheidung blockiert, dient vermutlich das Pankreas als Ersatzausscheidungsorgan, wodurch Störungen der Homöostase vermieden werden können (56). In den großen Kreislauf gelangtes Mangan wird - in der dreiwertigen Form - an ein β_1 -Globulin gebunden ("Transmangan") - transportiert. Dieser Komplex kann mit Hilfe von Oxidationsmitteln gespalten werden, indem Mn^{3+} zu Mn^{2+} reduziert wird; der allgemein leicht alkalische pH der Körperflüssigkeiten begünstigt allerdings in vivo die dreiwertige, biologisch unwirksame Form (54).

Injiziertes radioaktives Mangan verläßt die Blutbahn sehr schnell (24). Es kommt dabei zu einem Äquilibrieren mit dem Körperpool, dessen größter Teil wahrscheinlich Mangankomplexe enthält, bei denen Mangan austauschbar ist (55). Die hauptsächlichsten Akkumulationsbezirke nach Injektion von

Mn-54 sind die an Mitochondrien reichen Gewebe (59; 143): Leber und Pankreas. Leberzellfraktionierungen bewiesen die Annahme, daß Mitochondrien und Mikrosomen die wichtigsten intrazellulären Bezirke sind, in denen Mangan angereichert wird. Diese Beobachtung stützt auch die Hypothese, daß Mangan Ko-Faktor bei der oxidativen Phosphorylierung ist (43). Als Carrier für den Übertritt in die Zelle kommt möglicherweise eine Aminosäure in Betracht (44). Die Aufnahme von Mangan in die Mitochondrien ist ferner die Ursache für die Inkorporierung von Mangan in das Häm des Hämoglobins (23). Das so eingelagerte Mangan ist - im Gegensatz zum übrigen Körpermangan - nicht austauschbar, sondern bleibt fest gebunden etwa 128 Tage in den Erythrozyten und wird später nicht wieder bei der Hämopoese verwendet (Bestimmung der Lebenszeit von Erythrozyten). Nach COTZIAS (55) ist es unwahrscheinlich, daß die Manganinkorporierung lediglich eine einfache Substitution des Eisens darstellt.

Verknüpfungen des Mangan- und Eisenmetabolismus

DIEZ-EWALD et al. (74) konnten bei Versuchstieren zeigen, daß die Mangan- und Eisenresorptionen parallel verlaufen. Besteht in einem Organismus beispielsweise Eisenmangel, so wird nicht nur Eisen, sondern auch gleichzeitig Mangan vermehrt aufgenommen. Umgekehrt kommt es bei einer Überladung des Organismus mit Eisen parallel zur Drosselung der Resorption beider Substanzen. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch MENA et al. (180). Damit jedoch die Homöostase gewahrt bleibt, wird bei einem Eisenmangelzustand vermehrt Mangan ausgeschieden, und entsprechend wird bei einer Übersättigung mit Eisen die Manganausscheidung reduziert.

Wie weit diese Beobachtung auch für den Menschen zutrifft, ist bisher noch nicht geklärt.

Urinausscheidung

Mn (ug/l)	durchschn. Mn-Ausscheidung in 24 Stunden (ug)	
0 - 340	200	(208)
10 - 70	39	(220)
	150	(254)
	10 - 20	(225)
	7,7 - 16,7	(191)

Ausscheidung mit dem Stuhl

1,66 - 2,23 mg/Tag (bei einer Aufnahme von 2,13 -
2,43 mg) (225)
2,85 mg /Tag (254)

Ganz allgemein gilt, daß das Homöostaseprinzip dann eingehalten ist, wenn die Relation von täglicher Aufnahme eines Spurenelements zum Körpergehalt sehr groß ist. Unter den überwiegend mit dem Stuhl ausgeschiedenen Metallen hat Mangan das größte Verhältnis von Aufnahme zum Körpergehalt. Somit entspricht die tägliche Aufnahme etwa der täglichen Ausscheidung (254).

<u>tägliche Aufnahme (mg)</u>	<u>tägliche Ausscheidung (mg)</u>
mit der Nahrung 3,0(2,0-7)	mit dem Urin 0,150
mit dem Wasser 0,005(0-1,0)	mit dem Stuhl 2,857
mit der Luft 0,002(0-0,39)	retiniert ca 0

Nach PRICE et al. (225) beträgt die Retention von Mangan im Körper bei einer Aufnahme von 2,13 - 2,43 mg/Tag etwa 0,15 - 0,24 mg täglich, während nach ENGEL et al. (84) bei einer Zufuhr von 2,1 -

2,28 mg etwa 0,15 - 0,42 mg resorbiert werden.

Biologische Wirkungen

Folgende Metall-Enzym-Komplexe werden von Mangan aktiviert: Transferase, Hydrolase, Lyase, Isomerase, Ligase, Arginase, Cystein-Desulphydrase, Prolinase, Isozitroneinsäure-Dehydrogenase, Carnosinase, Glutamin-Synthetase, Acetyl-Coenzym A-Synthetase, Phosphorylase, Kinase und Enolase u.a.m. Der Manganeffekt ist hierbei nicht spezifisch, d.h. Mangan läßt sich durch andere Metalle ersetzen. Mangan wird auch bei der enzymatischen Inkorporierungsreaktion von Xylose und Galactose in Glycoproteine benötigt (237). Mangan und andere Elemente stehen ferner im Zusammenhang mit der RNS, und schließlich nimmt man an, daß Mangan bei der Proteinsynthese, der oxidativen Phosphorylierung, beim Fettsäuremetabolismus und bei der Cholesterinsynthese von Bedeutung ist (224).

Mangan und Arteriosklerose

Mangan scheint eine Rolle bei der Arteriosklerose zu spielen. Es verhindert jedenfalls die Entwicklung der experimentellen Arteriosklerose beim Kaninchen (5) und hat einen günstigen Effekt auf den Lipidstoffwechsel arteriosklerotischer Patienten. Der Mangangehalt arteriosklerotischer Patienten (Herz, Aorta) ist geringer, die Plasmakonzentration dagegen höher als bei gesunden Vergleichspersonen (11; 340).

Beim Myocardinfarkt kommt es an der betroffenen Stelle des Myocards zu einem deutlichen Abfall der Mangankonzentration (103; 124), gefolgt von einem Anstieg im Plasma bzw. Serum (152). Dieser Anstieg

ist so plötzlich und so spezifisch, daß er als diagnostisches Zeichen eines gerade erfolgten Myocardinfarktes weit besser gewertet werden kann als die Konzentrationsänderung der SGOT (Anstieg bis auf 20 ug/100 ml Serum) (124). Die Urinkonzentration ist im Vergleich zum gesunden Menschen ebenfalls erhöht (151).

Mangan bei verschiedenen Krankheiten

Bei einer Untersuchung von 122 Diabetikern zwischen 15 und 81 Jahren konnte KOSENKO (159) feststellen, daß der mittlere Mangangehalt von veraschtem Vollblut nur halb so groß war wie bei normalen Kontrollpersonen ($1 \pm 0,007$ anstatt $2,1 \pm 0,1$ mg %). Es bestand allerdings keine Korrelation zwischen dem Schweregrad des Diabetes und dem Blut-Manganspiegel. Mit zunehmender Laufzeit der Erkrankung erniedrigte sich der Manganspiegel immer mehr. Der Durchschnittswert bei Patienten mit einem noch nicht länger als ein Jahr bestehenden Diabetes war $1,3 \pm 0,001$ mg %, dagegen bei Patienten, deren Krankheit schon seit zehn Jahren bestand $0,8 \pm 0,1$ mg %. KANABROCKI et al. (152) bestätigten diese Beobachtungen.

Der Manganspiegel der Leber sinkt bei Zirrhose ab (35), während er nach KANABROCKI et al. (152) im Serum ansteigt (nichtdialysierbares Mn: von $1,3 \pm 0,2$ auf $2,0 \pm 0,9$ ug %). KANABROCKI et al. (151) berichten ferner von einem Zirrhosepatienten, bei dem die Urinmanganausscheidung von 0,82 auf 5,25 ug/Tag erhöht war. Außer bei der Zirrhose ist die Leber-Gewebskonzentration auch bei der Hämochromatose und der Bantu-Siderose vermindert (35).

Eine Erhöhung des Mangan-Blutspiegels (nichtdialysierbares Mn) findet sich bei multipler Sklerose, wofür zur Zeit noch keine Erklärung gegeben werden

kann. Die Werte liegen bei $1,7 \pm 0,5$ (normal $1,3 \pm 0,2$) $\mu\text{g} \%$ (152).

Mangan und Lungenkrebs sowie andere Karzinome

MOLOKHIA und SMITH (192) haben im tumorösen Gewebe geringere Konzentrationen als in der Umgebung des Tumors und der gesunden Vergleichslunge gemessen ($\mu\text{g Mn/g Frischgewicht}$):

Lungen-Ca	:	0,09 (0,050 - 0,174)
Umgebung	:	0,23 (0,058 - 0,374)
Vergleichslunge	:	0,20 (0,082 - 0,27)

Nach PFEILSTICKER (222) waren die Mangankonzentrationen

im Lungen-Ca	:	0,27	und
in der Umgebung	:	0,46 $\mu\text{g/g}$,	

während GUL'KO (107) folgende Werte angibt ($\mu\text{g/g Frischgewebe}$):

<u>Lungenkarzinom:</u>	0,1966 $\pm$ 0,059	im Tumor
	0,222	in Lungenmetastasen
	0,220 $\pm$ 0,061	in gesundem Gewebe

<u>Magenkarzinom:</u>	0,286 $\pm$ 0,0695	(107)
gesunder Magen:	0,247 $\pm$ 0,083	

<u>Leberkarzinom:</u>	0,2897	(107)
(Metastasen)		
gesunde Leber:	1,01 $\pm$ 0,172	

<u>Rectumkarzinom:</u>	0,328	(107)
gesundes Rectum:	0,4095	

Mangan im Serum von Karzinompatienten

GUL'KO (107) zeigte, daß bei Karzinompatienten (alle Arten von Karzinomen) die Tendenz zu finden ist, daß der Mangan-Serumspiegel bei fallendem Hb (Anämie) ansteigt (von $12 \pm 3,6$ beim Gesunden auf $14,0 \pm 5,45$ ug % bei Karzinompatienten).

Manganmangel

Der wachsende Organismus benötigt mehr Mangan als ein Erwachsener (333). Symptome eines Manganmangelzustandes konnten allerdings bisher nur bei Versuchstieren in Form von erhöhter Krampfbereitschaft, Ataxie, Sterilität, Wachstumsstörungen und Knochenanomalien nachgewiesen werden (57; 144). Die hohen Mangankonzentrationen in den Geweben Neugeborener lassen vermuten, daß am ehesten solche Schwangere ein Mangandefizit aufweisen, die wenig Mangan mit der Nahrung aufnehmen. Ebenso sind theoretisch Menschen von einem Manganmangel bedroht, die durch Nulldiät abmagern wollen. COMENS (50) stellte eine Hypothese auf, wonach der Lupus erythematodes Folge eines Mangankmangels sein soll. Zwei Tatsachen sprechen allerdings dagegen: zum einen erzielt man durch Mangan-gaben keine therapeutischen Erfolge bei dieser Erkrankung, und zweitens tritt keine LE-Symptomatik bei jenen Patienten auf, die mit großen Dosen Phenothiazinen (welche Mangan binden) behandelt werden (189).

Mangantoxizität

Die bekannten angeborenen Defekte des Kupfer- und Eisenstoffwechsels, die zu einer Überschwemmung des Organismus mit diesen Elementen führen, lassen wegen des möglichen Mucosablocks für Mangan eine entsprechen-

de Parallele vermuten. Daß ein solches (hypothetisches) Krankheitsbild nicht sofort mit der Geburt erkennbar ist, würde die Vergleichbarkeit dieser Krankheiten noch bestärken: auch die Laufzeit bis zur Manifestation der Hämochromatose und der hepatolentikulären Degeneration (M. Wilson) beträgt mehrere resp. zwei Jahrzehnte. Da die tägliche Manganaufnahme im Vergleich zum Körpergehalt sehr groß ist, wäre eine früh in Erscheinung tretende Symptomatik nicht verwunderlich. Neben einem Schaden des Mucosablocks könnte ursächlich noch an einen angeborenen Defekt bei der Transmangansynthese bzw. des spezifischen β -Globulins gedacht werden. Verminderte Ausscheidung mit der Galle oder dem Pankreas kommen als ursächliche Faktoren eines Manganüberschusses ebenso wenig in Betracht wie renale oder enterale Ausscheidungsstörungen (56).

Die aus der Arbeitsmedizin bekannte Mangantoxizität wurde vorwiegend bei Minenarbeitern und Beschäftigten in Trockenelementfabriken beobachtet (8); hauptsächlich ist das Nervensystem betroffen. Die Symptomatik hat in Chile die Bezeichnung "Mangan-Geisteskrankheit", die sich durch Reizbarkeit, Gangunsicherheit, Sprachstörungen, eine eigenartige Körperhaltung, uncharakteristische Schmerzen und Asthenie auszeichnet (179). Häufig werden auch Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Tremor und Steigerung des Muskeltonus registriert. Zwangsverhalten wie Singen, Tanzen, Laufen und Kämpfenwollen treten ebenfalls gehäuft auf. Beim Fortschreiten dieses Krankheitsbildes kommt es zu Halluzinationen und parkinsonähnlichen Bildern, wenngleich in einigen Fällen auch ein herabgeminderter Tonus imponiert (315). Der Manganismus ist gar nicht so selten; nach TANAKA und LIEBEN (315) wurde bei 6 % von 116 manganexponierten Arbeitern eine toxische Symptomatik beobachtet, wobei die Exposi-

tionszeit allerdings fast stets viele Jahre betrug. Neben den beschriebenen Erscheinungen ist noch die Bronchitis- und Pneumoniemorbidität durch eine gesteigerte Empfänglichkeit für bakterielle Infektionen erhöht (64; 338). Inhaliertes Mangan (meist Mangandioxid) wird, wie sich beim Menschen und im Tierversuch gezeigt hat, in den Basalganglien und im Kleinhirn konzentriert (39; 62; 202). Beim Manganismus dient die Lunge als eine Art Depot, aus dem langsam - aber ständig - Mangan resorbiert wird, so daß das Krankheitsbild selbst Jahre nach beendeter Exposition noch auftreten kann. Therapeutisch sind Chelatbildner erfolgreich. Auffällig sind die im Normbereich liegenden Mangan-Urinkonzentrationen.

Längere perorale Aufnahme dieses Elements führt zu einem Anstieg des Lebermangans (35). Es gibt aber keine Hinweise dafür, daß die mit der Nahrung und der normalen Atemluft zugeführten Mengen die Erscheinungen des Manganismus auch nur andeutungsweise hervorrufen.

Akute Manganvergiftungen wurden nach Abtreibungsversuchen mit Kaliumpermanganat beschrieben (351). Im Vordergrund der Symptomatik standen Magenschmerzen und Erbrechen sowie lokal Zeichen einer Verätzung.

Zusammenfassung

Mangan ist ein weit verbreitetes Metall, das aus vielen Quellen auf den Menschen einwirkt. Die Luftkonzentrationen liegen in Industrieregionen zwischen 0,01 und 0,3 $\mu\text{g Mn/m}^3$, in ländlichen Gegenden darunter. Der Mangangehalt beträgt im Frischwasser ca. 12 $\mu\text{g/l}$. Unter den Nahrungsmitteln enthalten Fleisch und Meeresprodukte wenig, Gewürze und Getreideprodukte relativ viel Mangan. Die Konzentrationen im Organismus sind während des ganzen Lebens sehr

konstant; eine Akkumulation in den Geweben findet nicht statt. Hohe Mangankonzentrationen finden sich in stoffwechselaktiven Organen. Geographische Unterschiede bezüglich des Gewebsmangangehaltes bestehen nicht. Ätiologisch unklar ist die Korrelation im gemeinsamen Auftreten mit anderen Elementen. Der Mängengehalt des Körpers wird auf 10 - 20 mg geschätzt. Die tägliche Manganaufnahme liegt zwischen 2 und 4 mg, wobei der Anteil im Trinkwasser unerheblich ist. Die Manganresorption wird durch einen Mucosablock-Mechanismus gesteuert, wobei 0,15 - 0,4 mg resorbiert werden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit den Faeces, zum geringeren Teil auch mit dem Urin. Mangan ist an vielen enzymatischen Umsetzungen beteiligt und stellt wahrscheinlich den Ko-Faktor bei der oxidativen Phosphorylierung dar; außerdem ist ein günstiger Einfluß auf die Verhinderung der Arteriosklerose wahrscheinlich. Manganmangelsymptome sind für den Menschen nicht beschrieben, während die Mangantoxikologie im Zusammenhang mit dem Manganismus gut untersucht ist.

K O B A L T

Kobalt, Ordnungszahl 27, hat ein Atomgewicht von 58,93; es ist ein sehr hartes, ferromagnetisches Metall und sehr widerstandsfähig gegen Wasser und Luft. In vielen seiner Eigenschaften ist es Eisen und Nickel ähnlich, zwischen denen es im Periodensystem steht. In seinen Verbindungen tritt es vorwiegend in den Oxidationszahlen 2 und 3 auf. Mit einem Gehalt von 0,0037 % steht es an 30. Stelle der die Erdkruste zusammensetzenden Elemente; somit ist es etwa genauso häufig wie Zinn, während Nickel viermal häufiger ist. Kobalt ist ein wertvolles

Legierungsmetall und wird für Hochleistungsstähle, Schneidemetalle, Kobaltstähle u.a.m. verwendet. Kobalt-60 mit einer Halbwertszeit von 5,3 Jahren wird in der Medizin anstelle des viel teureren Radiums zur Bestrahlung von Tumoren verwendet.

Kobalt im Wasser und in der Luft

Im Rheinwasser bei Mainz sind 6,8 (4,8 - 12,1) $\mu\text{g Co/l}$ enthalten, im Grundwasser des Mainzer Raumes 11,9 (1,1 - 18,9) $\mu\text{g/l}$. Im Mainzer Trinkwasser wurden 8,7 (4,8 - 12,1) $\mu\text{g Co/l}$ gemessen (230). Kobalt ist in der Luft von Industriegegenden nachweisbar, was höchstwahrscheinlich auf sein Vorkommen in Kohle und Öl zurückzuführen ist; die von TABOR und WARREN (314) gemessenen Werte sind jedoch mit durchschnittlich $0,003 \mu\text{g/m}^3$ Luft sehr niedrig. Höher liegen die von HETTICHE (129) über den Zeitraum eines Jahres in der Hamburger Straßenluft gemessenen Werte: bei einem Staubgehalt von $0,217 \text{ mg/m}^3$ Luft ergab sich eine Durchschnittskonzentration von $0,011 \mu\text{g Co/m}^3$ Luft, während in Dortmund $0,009 \mu\text{g/m}^3$ festgestellt wurden (128).

Kobalt in der Nahrung

In Tabelle 19 ist der Kobaltgehalt verschiedener Nahrungsmittel nach Angaben von SCHROEDER et al. (259) sowie SCHLETTWEIN-GSELL und MOMMSEN-STRAUB (244) zusammengestellt. Die Werte sind fast durchweg sehr niedrig.

Kobalt im menschlichen Organismus

Die Organ- bzw. Gewebskonzentrationen von drei

TABELLE 19: Kobalt in Nahrungsmitteln
(ug Co/g Frischgewicht)

Meeresprodukte

Barsch	0,02
Heilbutt	0,043
Hering	0,017
Kabeljau	1,21
Lachs	0,074
Austern	0,16
Hummer (gefroren)	0,11
Shrimps (gefroren)	0,12
Kammuscheln	2,25

Fleisch

Lammkotelett	0,19
Lammleber	0,37
Rindersteak	0,10
Rinderniere	0,04
Rinderleber	< 0,16
Rinderfett	< 0,25
Schweinekotelett	0,23
Schweinelende	0,11
Schweineleber	0,41
Schweinefett	0,04
Hühnerbein	0,21

Molkereiprodukte

Vollmilch	0,06
Milch, homogenisiert	0,03
Kondensmilch	0,32
Schafsmilch	0,05
Butter	0,35
Speiseeis, Vanille	0,05
Emmentaler, 50 % Vollfett	0,50
Schmelzkäse	0,03
Quark	0,015
Ei	0,10
Eiweiß	0,06
Eigelb	0,12

Getreideprodukte

Weizenmehl, gebleicht	0,36
Weizenkeime	0,50
Weizenkleie	1,24
Roggenmehl	0,19
Roggenvollkorn	0,11
Weißbrot	0,11
Haferflocken	0,10
Gerste, entspelzt	0,10
Reismehl	0,01
Reis, poliert	0,005
Nudeln	0,11

Gemüse

Linsen, frisch	0,3
Linsen, getrocknet	0,35
Bohnen, grün	0,09
Rote Beete	0,06
Grüne Beete	0,17
Artischocken	0,09
Kohl	0,55
Knoblauch	0,32
Karotten	0,09
Karottensaft	0,07
Blumenkohl	0,12
Sellerie	0,02
Selleriesaft	0,04
Gurke	0,11
Kohlrabi	0,06
Lauch	0,15
Salat (Kopf)	0,13
Zwiebeln	0,11
Petersilie	0,25
Erbsen	0,24
Pfeffer, grün	0,10
Kartoffeln	0,10
Radieschen	0,07
Spinat	0,34
Tomaten	0,06

Nüsse

Erdnüsse	0,37
Haselnüsse	0,12
Paranüsse	0,56
Pekanüsse	0,55
Pinienkerne	0,15
Walnüsse	0,15
Kokosnüsse, reif	0,08

Eingemachte Früchte und Gemüse

Aprikosen	0,03
Spargelspitzen	0,04
Rote Beete	0,02
Karotten (getrocknet)	0,03
Spinat	0,10
Tomaten	0,04

Obst und Früchte

Apfel	0,2
Birne	0,32
Quitten	0,06
Banane	0,05
Mandarinen	0,007
Orangen	0,009
Zitronen	0,01
Feigen	0,20
Gartenerdbeeren	0,01
Melonen (Kantalupen)	0,02

Getränke

Pulverkaffee	0,5
Teeblätter	0,62
Dosenbier	0,03
Weißwein	0,08
Rotwein	0,03
Gin	0,025
Wermut	0,025
Whisky	0,025
Teeaufguß	0,01

Öle und Fette

Maisöl	0,15
Erdnußöl	0,18
Sonnenblumenöl	0,17
Schweineschmalz	0,35
Lebertran	0,35

Sonstiges

Hefe	0,04
Zigaretten (türkische)	3,15
Senf	0,55
Zucker (Puerto Rico)	0,08
Kristallzucker, weiß	◀ 0,05
Zuckerrohr, Mark	0,03
Zuckerrohr, Rinde	0,04
Melasse (aus Rüben)	1,26
Apfelgelee	0,04
Kirschgelee	◀ 0,06
Honig	0,01 - 0,34

Individuen sind in Tabelle 20 nach Angaben von SCHROEDER et al. (259) aufgeführt. Tabelle 21 gibt die Werte anderer Autoren wieder.

Die folgende Aufstellung der gleichen Autoren (259) vergleicht acht amerikanische Städte mit 21 anderen Städten auf den Prozentsatz der Gewebe und Organe, in denen überhaupt Kobalt nachgewiesen wurde; daneben werden die gefundenen Konzentrationen (Asche) angegeben.

	<u>U S A</u>		<u>andere Länder</u>	
	<u>%</u>	<u>ug/g</u>	<u>%</u>	<u>ug/g</u>
Aorta	20,2	< 2	54,5	4
Gehirn	1,5	< 2	24,5	< 2
Herz	27,8	< 2	74,7	7
Niere	14,6	< 2	40,2	< 2
Leber	42,2	< 2	79,8	8
Lunge	18,4	< 2	57,2	4
Ovar	0,0		23,1	< 2
Pankreas	9,4	< 2	37,3	< 2
Milz	5,6	< 2	32,0	< 2
Hoden	8,3	< 2	41,2	3

Fettgewebe enthält die größte Menge Kobalt, die übrigen Gewebe dagegen weniger als 0,4 ug/g Frischgewicht.

Außer dem Unterschied, in welchem Prozentsatz der untersuchten Gewebe überhaupt Kobalt nachweisbar war, ist auch ersichtlich, daß die bevorzugten Orte für Ablagerung bzw. Speicherung von Kobalt vor allem Herz und Leber sind, während Gehirn, Ovar und Milz gemieden werden. Aus den Untersuchungen von TIPTON und COOK (326; 328) ergibt sich kein Anhalt dafür, daß Kobalt mit zunehmendem Alter in den Geweben des Menschen akkumuliert.

Niere	0,05	0,09	0,11
Leber	0,12	0,28	-
Herz	0,17	0,16	0,23
Lunge	0,07	0,13	-
Milz	0,06	0,19	0,30
Pankreas	0,07	0,12	-
Gehirn	0,05	0,21	0,37
Aorta	0,40	-	-
Hoden	-	0,14	0,15
Prostata	0,11	-	-
Zwerchfell	-	0,14	-
Psoas	0,05	0,22	-
Magen	0,04	0,07	0,22
Jejunum	0,07	0,04	0,17
Ileum	0,08	-	-
Sigmoid	0,01	-	-
Blase	≤ 0,06		
Fettgewebe		1,24	

TABELLE 20: Organ- bzw. Gewebskonzentrationen
von Kobalt bei drei Individuen
(ug Co/g Frischgewicht)

TABELLE 21: Kobaltkonzentrationen einiger Gewebe
nach Angaben verschiedener Autoren
(ug/g bzw. ug %)

(T: getrocknetes Gewebe)

(F: Frischgewebe)

(A: veraschtes Gewebe)

Gehirn	0,0055 (T) (354)
Herz	0,05 (T) (346)
Niere	0,60 (F) (157)
	0,51 (F) (35)
	0,013 (F) (217)
Leber	1,26 (F) (35)
	0,16 (F) (107)
	0,043-0,074 (F) (217)
Milz	0,83 (F) (35)
	0,03 (F) (157)
	0,0039-0,0065 (F) (217)
Lunge	2 - 140 (A) (327)
Pankreas	0,0045 (F) (217)
Muskel	0,016 (T) (354)
Haar	15 (T) (157)
Vollblut	0,17 - 1,48 ug % (353)
	4,33 (0,35 - 6,3) ug % (157)
Serum	0,66 (0,12 - 3,6) ug % (182)
	0 - 5 ug % (101)
Plasma	1,22 (0,038 - 7,28) ug % (157)
Erythrozyten	20,6 (3,0 - 50,8) g/100 ml (157)

Nach MERTZ et al. (182) sind wegen des Gehaltes von Kobalt im Vitamin B₁₂ keine großen Schwankungen des Blutspiegels zu erwarten.

Nach SWENSEID et al. (313) enthält die Leber eines Erwachsenen etwa 0,72 µg Vitamin B₁₂/g Frischgewicht. Aus diesem Wert läßt sich folgern, daß etwa 50 % des Leberkobalts und 10 % des Serumbkobalts (285) in Form des Vitamins vorliegen. Der Gesamtgehalt des Körpers an Kobalt wird auf 1,1 mg geschätzt (354), wovon 43 % in der Muskulatur, 14 % in den Knochen und der Rest in den weichen Geweben vorhanden sind.

Aufnahme und Ausscheidung von Kobalt

In der Literatur bestehen beträchtliche Unterschiede bezüglich der Angaben über die Aufnahme und Ausscheidung von Kobalt, was letztlich wohl auf methodische Probleme zurückzuführen ist. Unabhängig davon, wie hoch die absoluten Mengen angegeben werden, ist doch gute Übereinstimmung darüber vorhanden, was die prozentual resorbierten und mit dem Urin ausgeschiedenen Mengen (bezogen auf die Aufnahme) anbelangt.

Nach SCHROEDER et al. (259) beträgt die Kobaltzufuhr mit der Nahrung täglich 166 - 436 µg. Wasser würde zusätzlich ein Plus von 5 % ausmachen. Die Gesamtmenge ist geringer als die tägliche Zufuhr von Chrom und Selen und liegt in der Größenordnung der "normalen" Aufnahme von Blei, Titan und Cadmium. SCHROEDER et al. (259) haben die durchschnittliche Aufnahme von Kobalt mit der Nahrung bei zwei Versuchspersonen über 30 Tage gemessen, außerdem bei zwei weiteren Personen über vier Perioden von jeweils 60 Tagen. Dabei fand sich eine

tägliche Kobaltzufuhr von $283 \pm 66,2$ ug (160 - 580). Der Speiseplan wurde dabei von den Versuchspersonen nach eigenem Gutdünken zusammengestellt. Die Urinausscheidung bei diesen Personen betrug 245 ± 31 ug (140 - 330) täglich, die Ausscheidung mit dem Stuhl $39 \pm 6,8$ ug (23 - 60).

Nach diesen Werten werden also 86,3 % der aufgenommenen Kobaltmenge mit dem Urin und 13,7 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Diese Angaben stimmen - was die absoluten Mengen anbetrifft - gut mit denen von TIPTON et al. (329) überein und stützen die Überlegung anderer (121), wonach die Resorptionsquote für Nahrungskobalt zwischen 73 und 97 Prozent liegt. Die von diesen Autoren (121) angegebenen Urin- und Stuhlausscheidungswerte von 67 bzw. 17 % bedeuten eine Bestätigung o.a. Ergebnisse.

Derartige hohe Resorptionsquoten und Urinausscheidungen sind für ein kationisches Übergangselement ungewöhnlich, die meisten werden vorwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden.

Kobalt kann auch mit dem Schweiß abgegeben werden, wie Menschenversuche bei 39° gezeigt haben: bei normaler Mischkost fanden sich in der Tagesschweißmenge 17 ug Kobalt (51). Die geschätzte Ausscheidung mit den Haaren beträgt 2,4 ug (140). Oral zugeführtes Kobalt wird im Jejunum resorbiert, es gilt als sicher, daß ein kleiner Teil am entero-hepatischen Kreislauf teilnimmt (259). Bei Patienten mit Eisenmangel ist die Kobaltresorption erhöht, während dies umgekehrt nicht gilt (336). Dieser Sachverhalt kann bisher nicht gedeutet werden.

MERTZ et al. (185) untersuchten an erwachsenen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts mit normaler

oder unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion die renalen Ausscheidungsverhältnisse von Kobalt bei verschiedenen Diuresezuständen. Die mittleren Ausscheidungsraten bei indifferentem Harnfluß, hypertoner Mannitdiurese und ausgeprägter Wasserdiurese unterscheiden sich nicht wesentlich. Nur bei Oligurie und Hydropenie fällt die Eliminierung von Kobalt gegenüber den Vergleichswerten bei indifferentem Harnfluß um eine Zehnerpotenz ab.

- Die Tatsache, daß der Organismus bei dem hohen Angebot von Nahrungskobalt und einer so hohen Resorptionsquote - gepaart mit einer so wirksamen Nierenausscheidung - nur geringe Mengen Kobalt zurückbehält, erinnert an die Verhältnisse beim Natriumstoffwechsel. Mangelzustände sind deshalb kaum zu erwarten.

Kobalt-Bilanz

Nach SCHROEDER et al. (259) ergibt sich folgende Bilanzierung für Kobalt:

<u>Aufnahme (ug)</u>		<u>Ausscheidung (ug)</u>	
Nahrung	300 (140 - 580)	Urin	260 (120 - 330)
Wasser	6 (0 - 10)	Faeces	40 (23 - 60)
Luft	< 0,1	Schweiß	6
306		306	

Es muß auch an dieser Stelle wieder daran erinnert werden, daß eine Bilanzierung immer sehr grob bleiben muß, da durch verschiedene Eßgewohnheiten und andere Parameter sich ein Individuum vom anderen unterscheidet.

Kobaltbedarf

Die täglich empfohlene Zufuhr an Vitamin B₁₂ soll

bei 1 - 3 μg liegen, was 0,04 - 0,12 μg Kobalt entspricht (305). Da die im Kolon des Menschen gebildeten Cobalamine nicht ausreichend resorbiert werden, muß stets eine gewisse Menge "extrinsic factor" oral zugeführt werden. Wie schon oben angeführt ist es auffällig, daß trotz des äußerst geringen Kobaltbedarfs der Mensch so relativ große Mengen umsetzt. Wegen der weiten Verbreitung von Kobalt in Nahrungsmitteln ist es höchst unwahrscheinlich, daß sich im Organismus ein Defizit ausbildet. Theoretisch könnten konsequente Vegetarier zwar einen Vitamin B_{12} -Mangel erleiden (der Bedarf wird im wesentlichen durch tierische Produkte gedeckt), einen eigentlichen Kobalt-Mangel aber niemals.

In der Praxis gibt es jedoch bei magengesunden Menschen auch keinen Mangel an Vitamin B_{12} , es sei denn, die Kolon-Bakterienflora atzendiert in den Dünndarm und verbraucht mit der Nahrung zugeführtes Vitamin B_{12} , bevor es resorbiert ist.

Biologische Wirkungen

Mit seinen beiden Hauptwertigkeitsstufen und zwei weiteren weniger bedeutsamen wird Kobalt in Lösung meistens reduziert; das Kobalt-Ion ist die stabilere Form. Es ist ein starkes Oxidationsmittel. Kobalt geht eine ganze Reihe von Chelatkomplexen ein (321), von denen der Cobalmin-Komplex der einzige mit biologischer Aktivität sein dürfte.

Aufgrund der chemischen Eigenschaften ist eigentlich zu erwarten, daß es Kobalt-Protein-Komplexe gibt, ferner müßte Kobalt ein wichtiger Ko-Faktor bei Enzymen sein. Obwohl aber Kobalt-Ionen in vitro eine Anzahl von Enzymen aktivieren, ist derzeit nur ein tierisches Ferment bekannt, das Kobalt als

spezifisches Metall benötigt (76) - wenn man einmal von denen absieht, bei welchen Vitamin B₁₂ Ko-Faktor ist (es gibt davon drei, aber nur ein animalisches) (126).

Kobalt und Arteriosklerose

Der Zusammenhang von Kobalt und Arteriosklerose ist noch nicht völlig geklärt. Injiziert man Kaninchen und Hühnern Kobalt, steigt das Blut-Cholesterin und parallel die Arteriosklerosemorbidity (320; 199). Verfüttert man Kobalt dagegen an diese Tiere, kommt es zu einer Senkung der Arteriosklerosemorbidity und zu einer allgemein schwächeren Ausprägung der atheromatösen Läsionen (103; 319; 320). Beim Menschen entsteht bei therapeutischer Zufuhr von Kobalt eine Hypercholesterinämie. Umgekehrt ist bei arteriosklerotischen Patienten der Kobaltgehalt des Herzens und der Aorta im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht (296; 340). Bei einem Myokardinfarkt verliert das Herz Kobalt (347).

Kobalt und Krebs

GUL'KO (107) untersuchte den Zusammenhang zwischen Kobalt und Krebs. Er konnte dabei feststellen, daß bei Karzinompatienten die Kobaltkonzentration im Vollblut - besonders bei erniedrigtem Hämoglobingehalt - die Tendenz hat, anzusteigen. Im Primärtumor ist die Kobaltkonzentration im Vergleich zum Ausgangsgewebe erhöht; Primär- und Sekundärtumor haben etwa die gleichen Gewebskonzentrationen (ug/100 g Frischgewicht):

	<u>Gesunde</u>	<u>Ca-Patienten (Prim.Tu)</u>
Vollblut	6,2 $\pm$ 0,55	7,5 $\pm$ 2,23
Lunge	6,2 $\pm$ 1,6	8,9
Magen	5,2 $\pm$ 1,26	8,84 $\pm$ 2,8

PFEILSTICKER (222) ermittelte die Kobaltkonzentration in Lungenkarzinomen. Im Tumor selbst fand sich eine Konzentration von 0,02 ug/g, in der Umgebung ließen sich 0,13 ug/g und in der gesunden Vergleichslunge 0,06 ug/g feststellen.

Kobalt-Toxikologie

In exzessiven Dosen rufen Kobaltsalze bei parenteraler Gabe Polycythämie und Hyperplasie des Knochenmarks hervor. Der Pathomechanismus dafür ist unbekannt (185). Bei Kindern hat man nach Verabreichung von Kobalt-Eisen-Präparaten im Rahmen einer Anämiebehandlung Kropfbildung durch Blockierung der Jodaufnahme gesehen (281; 341). Schon lange weiß man auch, daß bei hoher oraler Zufuhr von Kobalt Anorexie, Nausea, Erbrechen, Durchfälle, Tinnitus und neurogene Taubheit auftreten. Hautveränderungen mit Hautrötung sind auf dem Hintergrund einer Überempfindlichkeit bei Kobaltarbeitern gesehen worden (29).

Schon 1930 wußte man von der vasodilatatorischen Wirkung parenteral verabfolgter Kobaltverbindungen (163). In Anbetracht dessen behandelten SCHROEDER und PERRY jr. (245) Versuchspersonen mit renaler Hypertonie erfolgreich mit Kobaltsalzen, ohne daß toxische Erscheinungen registriert wurden.

In hohen Dosen macht Kobalt eine reversible Schädigung der alpha-Zellen des Pankreas (29).

In Kanada und Belgien wurde in den sechziger Jahren bei starken Biertrinkern eine Erkrankung beobachtet, die zweifelsfrei in direktem Zusammenhang mit Kobalt steht: die Biertrinkermyokardiopathie. Bei endemischem Auftreten kam es zu Herzvergrößerung, Pericarderguß, Herzversagen und oft Hepatomegalie (154; 195; 181; 306). Die Mortalitätsrate war sehr groß. Das Herzmuskelgewebe wies eine durchschnittliche Kobaltkonzentration von 0,48 µg/g auf, etwa das Zehnfache der Norm. Histologisch stand eine Degeneration der Herzmuskelfasern im Vordergrund. Bei der Suche nach der Ursache für diese Erscheinung stellte sich heraus, daß dem Bier bestimmter Brauereien zur Stabilisierung des Schaumes Kobaltsulfat zugesetzt worden war. Bei 80 % des konsumierten Biers lag die Kobaltkonzentration zwischen 500 und 1500 µg/l, womit der Harnfluß als Ausscheidungsmedium überfordert war (185). Unbeantwortet bleibt die Frage, warum die tägliche Aufnahme von 6 - 8 mg Kobalt so auffällige pathologische Veränderungen hervorrief, da die therapeutische Verabreichung noch viel höherer Dosen höchst selten kardiale Veränderungen machte. Nach WIBERG et al. (349) blockieren Kobaltionen in solchen Fällen selektiv Kalziumionen, wobei es zu einer Herabminderung der Myokardkontraktilität kommt. Außerdem ist aus Tierversuchen bekannt, daß regelmäßige Gaben von Kobalt zu einer Ablagerung im Myocard und diffuser Myocarddegeneration führen (21; 125). Wenngleich bei dem Zustandekommen der Biertrinkermyokardiopathie andere Faktoren wie z.B. Unterernährung diskutiert wurden, so steht jedenfalls fest, daß die Endemie mit der Herausnahme von Kobalt aus dem Bier prompt endete.

In jüngster Zeit wurde der Verdacht geäußert, kobalthaltige Aerosole könnten schwere Lungenveränderungen provozieren (interstitielle Fibrose und

Alveolarzellmetaplasie); affirmative Beweise stehen dafür jedoch noch aus (47). Immerhin verursacht eingeatmeter oder verschluckter Staub von Kobaltverbindungen Verätzungen im Rachen und Magen-Darm-Kanal, verbunden mit Magenschmerzen, Übelkeit und blutigem Erbrechen. Die toxische Schweißendosis liegt für den Menschen bei 2 - 7 mg/kg Körpergewicht und Tag (285; 333). Die einmalige Einnahme von 500 mg Kobalt (II) führt beim Menschen zu Erbrechen, Durchfall und Hitzegefühl (351).

Zusammenfassung

Kobalt kann man noch zu den häufig vorkommenden Metallen auf der Erde rechnen. Die Konzentrationen im Wasser und in der Luft sind niedrig, auch Nahrungsmittel enthalten relativ wenig Kobalt. Es läßt sich nicht in allen Organen regelmäßig nachweisen. Fettgewebe enthält die größte Kobaltmenge, während Knochen, Muskulatur, Leber und Herz die größten Organkonzentrationen aufweisen. Mit zunehmendem Lebensalter entsteht keine Akkumulationstendenz. Der Körpergehalt an Kobalt liegt etwas über 1 mg, die tägliche Aufnahme zwischen 150 und 450 µg. Die Resorptionsquote ist mit ca. 75 - 95 % sehr hoch. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit dem Urin, zum kleineren Teil auch mit dem Stuhl. Nach diesen Daten muß für Kobalt das Homöostaseprinzip gelten. Kobalt ist in Form des Vitamin B₁₂ ein essentielles Spurenmittel. Vermutlich besteht ein Zusammenhang zwischen Kobalt und Arteriosklerose. Symptome für Kobaltmangel und -überschuß wurden zwar beschrieben, doch dürfte diesen Abweichungen kaum praktische Bedeutung zukommen.

N I C K E L

Nickel, Atomgewicht 58,1 - Ordnungszahl 28, ist ein hartes, zähes Metall, das in Form von 5 stabilen natürlichen und 6 instabilen künstlichen Isotopen vorkommt. Mit einem Gehalt von 0,015 % steht es in der Häufigkeit des Vorkommens an 22. Stelle der Elemente, die die Erdkruste zusammensetzen. Es ist somit etwas häufiger als Zink und Kupfer. Nickel findet Verwendung als Zusatz zu nicht-rostendem Stahl und in Form von Dreistoff-Legierungen für elektrische Heizleiter, Düsentriebwerke, Maschinen verschiedenster Art, Münzen u.a.m. Reinnickel wird im Apparatebau, für die chemische- und Nahrungsmittel-Industrie verwandt.

Nickel im Wasser und in der Luft

Nach BOWEN (26) liegt die Nickelkonzentration im Frischwasser etwa bei 10 $\mu\text{g/l}$, im Meereswasser bei 5,4 $\mu\text{g/l}$. REICHERT (230) gibt die Nickelkonzentration im Rheinwasser bei Mainz mit 14,4 (8,9 - 23,8) $\mu\text{g/l}$ und die von Trinkwasser bei Mainz mit 12,5 (6,7 - 17,8) $\mu\text{g/l}$ an. HETTICHE (129) untersuchte den Nickelgehalt im Hamburger Straßentaub. Bei 0,217 mg Staub/m^3 Luft wurden bei den von Dezember 1961 bis November 1962 dauernden Messungen im Durchschnitt 0,054 $\mu\text{g Ni/m}^3$ Luft festgestellt. Die Werte für Dortmund (128) liegen mit 0,057 $\mu\text{g/m}^3$ Luft in der gleichen Größenordnung. Amerikanische Angaben weisen eine Nickelluftkonzentration zwischen 0,01 und 0,16 $\mu\text{g/m}^3$ auf (1). Anderen Quellen aus den USA zu Folge ist die Nickelkonzentration in einer Reihe amerikanischer Städte 0,03 - 0,12 $\mu\text{g/m}^3$ (314). Der Durchschnittswert von 10 Städten lag während der kälteren Jahreszeit bei 0,044 $\mu\text{g/m}^3$, in den wärmeren Monaten bei 0,026 $\mu\text{g/m}^3$.

Ursächlich kommt hierfür die Heizölverbrennung in Betracht, denn Erdöl enthält Nickel; außerdem besteht eine deutliche Korrelation zwischen Vanadium und Nickel in der Luft (130), was ebenfalls für die Herkunft aus dem Mineralöl spricht. Gleichwohl dürfte Kohle wohl den Hauptanteil verschulden, denn sie enthält im Schnitt 35 ug Ni/g (307).

Nickel in der Nahrung

Tabelle 22 gibt Auskunft über den Nickelgehalt von Nahrungsmitteln (247). Bei all den angeführten Werten - jedenfalls soweit es sich um Produkte handelt, die industriell bearbeitet werden - darf nicht aus dem Auge gelassen werden, daß die Nahrungsmittel eventuell erst bei der Verarbeitung oder Veredlung mit Nickel kontaminiert wurden. Aus dem Überblick über den Nickelgehalt der einzelnen Nahrungsmittel ergibt sich, daß die meisten Getreidearten ansehnliche Mengen enthalten. Die größten Konzentrationen finden sich in Buchweizen, Roggen, Hafer und Mais. Produkte aus gemahlenem Getreide hingegen enthalten weniger Nickel, woraus der Schluß gezogen werden kann, daß die großen Nickelkonzentrationen nur in den Keimen vorhanden sind. Weiterhin sind die hohen Werte bei verschiedenen Gemüsesorten und bei Tee auffällig. Besonders niedrige Konzentrationen liegen bei Fischen und Fleisch sowie Eiern und Milch vor.

Nickel im Organismus

Bei 1154 untersuchten Gewebeproben (247) kommt Nickel recht unterschiedlich häufig vor:

Knochen	5 %
Leber	25 %

TABELLE 22: Nickelgehalt verschiedener
Nahrungsmittel (ug Ni/g Frischgewicht)

Meeresprodukte

Austern, frisch	1,50
Muscheln, frisch	0,58
Kammuscheln, gefroren-frisch	0,04
Hummerfleisch, Schere	0,66
Shrimps, gefroren-frisch	0,03
Krabbenfleisch, aus Dose	0,03
Sardellen, aus Dose	0,72
Sardinen, aus Dose	0,21
Hering, geräuchert, aus Dose	1,70
Schellfisch, gefroren	0,05
Schwertfisch, gefroren	0,02

Fleisch und Eier

Lammkotelette	0,00
Schweinekotelette	0,01
Rindfleisch	0,00
Aspik	4,50
Ei	0,03

Gemüse und Früchte

Kartoffel, roh	0,56
Erbsen, frisch, gefroren	0,30
Erbsen, aus Dose	0,46
Spinat, frisch	0,35
Sellerie, frisch	0,37
Chicory, frisch	0,55
Kopfsalat	0,14
Grünkohl	1,12
Kohlrabi	0,47
Kohl, weiß	0,23
Kohl, rot	0,24
Tomate, frisch	0,03
Tomatensaft, aus Dose	0,05
Apfel	0,04
Banane	0,34
Birne	0,20

Gewürze

Tafelsalz	0,35
Pfeffer, schwarz	3,93
Backpulver	13,40
Trockenhefe	0,48
Zimt	0,74
Muskatnuß	1,17
Gewürznelke	0,10
Lorbeerblätter	0,88

Getreideprodukte/Getreide

Winterweizen, Saat	0,16
Weizen (Japan)	0,00
Weizenmehl	0,54
Weizenvollkornbrot	1,33
Buchweizen, Saat	6,45
Roggen, Saat	2,70
Hafer, Saat	2,15
Mais, gefroren, frisch	0,70
Maisöl	0,00
Reis (Japan), poliert	0,50
Reis (Japan), unpoliert	1,80
Reis (USA), poliert	0,47
Puffreis	0,30

Getränke

Vollmilch	0,00
Büchsenmilch	0,03
Magermilch, trocken	0,00
Tee	7,60
Gingerbier	5/Liter
Apfelsaft	530/Liter
Dosenbier	10/Liter
Mineralwasser (Arkansas)	12,5/Liter

Larynx	31 %
Niere	38 %
Herz	42 %
Trachea	49 %
Aorta	49 %
Lunge	56 %
Darm	87 %

Ein Anstieg der Nickelkonzentration mit dem Alter war lediglich in der Lunge zu beobachten. Auch die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Nickel in der Lunge steigt mit dem Alter. Während bei den 40-jährigen 30 - 40 % der Menschen Nickel in nachweisbaren Mengen in der Lunge haben, sind es bei den 60-jährigen 90 %. Bei seziierten Totgeburten fand sich Nickel bereits in Lunge, Leber, Niere und Darm.

TIPTON et al. (326) geben für die verschiedenen Gewebe folgende Konzentrationen an (ug/g Trockengewebe). Drei Werte von GUL'KO (107) (ug/g Frischgewebe) sind daneben gestellt.

	<u>nach TIPTON</u>	<u>nach GUL'KO</u>
Gehirn	< 0,3	-
Herz	< 0,2	-
Niere	< 0,2	-
Leber	< 0,2	0,108 $\pm$ 0,031
Lunge	< 0,2	0,151 $\pm$ 0,054
Haut	0,8	-
Magen	-	0,181 $\pm$ 0,032

Zahnplaque:

10 - 100 ug/g (120)

Haare:

6 ug/g (297)

Vollblut (ug%):

11,1 (6,8 - 18) (107)

(13,8 - 48,7) (46)

4,2 (0,9 - 45,5) (145)

2,7 (0,6 - 7,0) (242)

bis 11,0

(308)

<u>Blutserum (ug%) :</u>	0,78 (0,6 - 4,6) (182)
	(10,0 - 25,8) (46)
	0,07 (0 - 18,0) (101)

<u>Plasma (ug%) :</u>	3,0 (1,0 - 8,5) (157)
	2,1 (0,6 - 3,7) (242)

<u>Erythrozyten (ug/100 ml) :</u>	
	15,5 - 40,5 (46)

Der Gehalt des menschlichen Organismus liegt um 10 mg, wenn auch große Unterschiede zwischen verschiedenen Individuen bestehen (332). Der Mensch scheint Nickel gegenüber seiner Umgebung nicht anzureichern, wie dies bei Blei und Cadmium der Fall ist. Während manche Individuen große Nickelmengen in ihren Geweben haben, ist bei anderen z.B. nur in der Haut und im Darm ein Nachweis dieses Metalls möglich (325). Eventuell können hierfür geographische Faktoren verantwortlich gemacht werden.

Nickelaufnahme und -Ausscheidung

In dem Beispiel eines Tagesplanes für ein Anstaltessen mit einem Gewicht von 2526 g nach SCHROEDER (s. bei Zirkonium) sieht die Nickelaufnahme bezogen auf die einzelnen Mahlzeiten folgendermaßen aus:

Frühstück	245 ug
Mittagessen	137 ug
Abendessen	90 ug
insgesamt:	472 ug

Natürlich ist die Nickelzufuhr je nach Ernährungsweise verschieden; so ist z.B. bei streng vegetarischer Ernährungsweise die tägliche Zufuhr dieses Spurenmetalls sehr groß. Die Ausscheidung im Urin liegt nach IMBUS et al. (145) durchschnittlich bei

10,1 ug/l. Im 24-Stunden Urin geben PERRY et al. (221) 3,0 ug an. Bezogen auf eine normale Nickelkonzentration von 11 ug% sollte die Harnkonzentration $1,1 \pm 0,85$ ug% betragen (308), während nach anderen Angaben (351) Werte bis 10 ug% normal sind. Die Tatsache, daß die Ausscheidung von Nickel mit dem Harn durch eine leichte Wasserdurese oder durch eine leichte osmotische Diurese enorm gesteigert wird (184), könnte den geringen Gehalt in den Organen erklären (Aorta, Gehirn, Herz, Niere, Leber, Lunge, Ovarien, Pankreas, Prostata, Milz und Hoden enthalten weniger als 5 ug Ni/g Asche (324)).

Nach SUNDERMAN et al. (308) beträgt die tägliche nahrungsbedingte Nickelmenge 0,3 - 0,5 mg. Die Berechnungen von BOWEN (26) und SCHROEDER et al. (247) führten zu ähnlichen Werten. Obwohl mit der Nahrung an sich relativ große Mengen Nickel zugeführt werden, gelangen nur begrenzte Mengen in den Organismus. Es scheint also ein die Resorption limitierender Mechanismus zu existieren, wie er ähnlich auch für Eisen, Kupfer, Mangan und vielleicht noch andere essentielle Spurenmetalle bekannt ist. Nur mit großen Dosen Nickel läßt sich dieser Mechanismus umgehen. Nimmt man eine Urinausscheidung von 28 ug täglich an, so beträgt die Resorptionsquote - bei einer mittleren Aufnahme von 0,5 mg mit der Nahrung - etwa 5 %.

Bei einem täglichen Atemvolumen von ca. 15 m^3 errechnet sich die tägliche mit der Luft aufgenommene Menge mit 0,075 bis 3,0 ug. Stillschweigend muß dabei angenommen werden, daß eine kontinuierliche Exposition besteht. Im Vergleich zu der täglich mit der Nahrung zugeführten Nickelmenge ist dieser Wert sehr klein, er könnte aber bei einer Ablagerung von ca. 10 ug pro Jahr für die mit dem Alter steigenden Lungenkonzentrationen verantwortlich sein.

Das im Gewebe abgelagerte Nickel scheint in Form stabiler Chelate vorzuliegen, denn mehrfach aufeinander folgende i.v.-Injektionen von Äthylendiamintetraacetat (täglich im Laufe von 10 Tagen) vermochten die Urinausscheidung nicht zu steigern (220) (zu erwähnen ist, daß dieser Chelatbildner zu Nickel eine größere Affinität als zu allen anderen Metallen der ersten Übergangsgruppe hat).

Biologische Wirkungen

Nickel besitzt weniger Affinität zu Sulfiden als Zink und Kobalt, jedoch mehr zu Aminosäuren und Serumalbumin (156). Wie auch einige andere Übergangselemente kann es als Brücke zwischen Pepsin und organischen Verbindungen dienen (156). Bisher ist zwar kein Enzym bekannt, das Nickel als Ko-Faktor benötigt, doch katalysiert Nickel beim Tier die Dekarboxylierung einiger Aminosäuren und die Hydrierung ungesättigter Fettsäuren (335). TANNER (317) konnte bei zwölf verschiedenen Naturstoffen keine spezifische Oxidationswirkung von Nickel (im Gegensatz zu Vanadium, Kobalt und Mangan) als Katalysator feststellen. Vermutlich spielen aber Nickel-Ionen bei der Stabilisierung eines labilen Blutgerinnungsfaktors eine Rolle. Sie können ebenso wie Kobaltionen durch kompetitive Verdrängung von Calciumionen die Kontraktilität des Warmblütlermyocards selektiv blockieren (153).

Nickel und Myocardinfarkt

Die Nickel-Plasmakonzentration steigt unmittelbar nach einem Myocardinfarkt an, indem es aus Körperspeichern mobilisiert wird (61; 311). Diese Tatsache

kann diagnostisch für einen frischen Infarkt gewertet werden, wenngleich eine Deutung noch nicht möglich ist.

Nickel und Krebs

Nickel wird in zahlreichen technischen Produkten verwendet, man findet es ferner in Petroleum, Dieseltreibstoff, Kohle und Luft.

Viele Nickelverbindungen sind kanzerogen, wobei dieser Effekt umgekehrt proportional zur Wasserlöslichkeit ist. Die Lungenkrebshäufigkeit soll bei Nickelarbeitern etwa fünf mal so hoch wie bei Normalpersonen sein, während der Faktor für Nasenkrebs sogar 150 beträgt. Diese von DOLL (78) bei Arbeitern der Süd-Wales-Nickelindustrie gewonnene Statistik wurde von SUNDERMAN jr. (310) bestätigt. Voraussetzung scheint zu sein, daß die Expositionszeit im Durchschnitt über 20 Jahren liegt. Ungeklärt ist noch die Frage nach der Bedeutung des Nickels als Kanzerogen in Zigaretten: eine Zigarette enthält etwa 2,0 - 5,4 ug Ni, von denen immerhin 20 % in den Rauch gelangen. Raucht jemand zwei Päckchen am Tag, inhaliert er jährlich mindestens 6 mg Nickel, d.h. eine Dosis, die ein Vielfaches der bei Ratten kanzerogen wirkenden Menge darstellt (309; 310). Nach PFEILSTICKER (222) ist Nickel in der Umgebung eines Lungenkarzinoms im Vergleich zum Tumor selbst und zu gesunden Vergleichspersonen stark angereichert:

Lungen-Ca:	0,09 ug Ni/g
Umgebung:	0,13 ug Ni/g
Vergleichsperson:	0,06 ug Ni/g

GUL'KO (107) studierte den Zusammenhang von Nickelkonzentration und verschiedenen Karzinomen ausführ-

licher. Seine Ergebnisse lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen:

- 1) Karzinompatienten haben höhere Blutnickelkonzentrationen als gesunde Vergleichspersonen.
- 2) Die Nickelkonzentration ist in einem Primärkarzinom größer als im gesunden Ausgangsgewebe.
- 3) Primärtumor und Metastasen in Leber, Lunge und Lymphknoten haben etwa gleiche Nickelkonzentrationen.

Nickeltoxikologie

Nickel gehört zu den mit der täglichen Nahrung zugeführten Spurenmetallen. Bei einer Aufnahme von 0,3 - 0,5 mg/Tag können Blutnickelkonzentrationen bis 11 µg% und Urinnickelwerte bis $1,1 \pm 0,85$ µg% als normal betrachtet werden (308). Neben der Nierenausscheidung spielt aber auch die Ausscheidung mit dem Stuhl eine Rolle. Die Toxizität für Säuger ist im allgemeinen gering; sie entspricht etwa der von Chrom, Zinn, Barium und Silber (300). Die im gesamten Organismus enthaltene Menge beträgt etwa 1 % der toxischen Dosis; es ist aber fraglich, ob eine solche Angabe überhaupt zulässig ist, da Nickelsalze ihre Hauptwirkung in Form gastro-intestinaler Reizungen entfalten und nicht durch ihre Toxizität an sich schaden (290; 333). Bei echten Vergiftungsfällen wurden nach fünf Tagen bis zu 41 µg/100 ml Nickel im Urin gefunden.

Am wichtigsten ist die Vergiftung mit Nickelcarbonyl, welches zur Reindarstellung von Nickel dient. Die leicht flüchtige Verbindung kann durch Inhalation oder percutan in den Organismus gelangen (351). Man unterscheidet Frühsymptome (Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen) und Spätsymptome (Engegefühl in der

Brust, Husten, Dyspnoe, allgemeine Schwäche und Lungenoedem) (178; 308). Nickel besitzt ferner toxikologische Bedeutung als Metall, das zur Dermatitis führen kann (38); diese Erscheinungen sind so zu erklären, daß Spuren dieses Elements aus metallischen Gegenständen herausgelöst werden, was durch die große Affinität des Keratins zu Nickel begünstigt wird (345). Eine solche Nickel-dermatitis kann eine Kreuzsensibilität mit Kupfer aufweisen (85).

Zusammenfassung

Nickel kann noch zu den relativ verbreiteten Metallen gerechnet werden. Die Konzentrationen in Wasser und Luft sind gleichwohl niedrig. Unter den Nahrungsmitteln sind die verschiedenen Getreidearten, Gemüse und Tee reich an Nickel; Fisch, Fleisch und Milch enthalten dagegen wenig von diesem Metall. Im Gewebe findet man dieses Spurenelement nur zu einem gewissen Prozentsatz; auch hier sind die Konzentrationen im Durchschnitt gering. Nur in der Lunge ist eine Akkumulation mit zunehmendem Lebensalter zu beobachten. Der menschliche Organismus enthält insgesamt ca. 10 mg Nickel. Die tägliche Zufuhr liegt um 0,3 - 0,5 mg - wovon jedoch wegen eines Blockierungsmechanismus nur ein ganz geringer Prozentsatz resorbiert wird, so daß die an sich im Vergleich zum Körpergehalt große tägliche Aufnahme nicht zum Tragen kommt.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil mit den Faeces, zum kleineren Teil mit dem Urin. Echte biologische Wirkungen sind für Nickel nicht bewiesen. Die toxische Dosis beträgt etwa das 100-fache des Körpergehalts, wird aber verständlicherweise ohne besondere Belastung kaum erreicht. Bei Nickelarbeitern ist die Karzinom-Morbiditätsrate höher als die der Normalbevölkerung.

A R S E N

Arsen, Atomgewicht 74,92 - Ordnungszahl 33, steht an der Grenze zwischen Metallen und Nichtmetallen. Unter Atmosphärendruck schmilzt es nicht, sondern geht durch Sublimation bei 663° direkt in Dampf über. Arsen tritt in seinen Verbindungen 3- bis 5-wertig auf. Die Erdkruste enthält etwa 0,00055 % Arsen, womit es an 47. Stelle der sie zusammensetzenden Elemente steht.

Industriell wird Arsen bei der Verarbeitung von Gold-, Silber-, Blei-, Kupfer- und Nickelerzen gewonnen. Metallisches Arsen setzt man verschiedenen Metallen, besonders Messing und Lagermetallsorten zu, ferner Schrotkörnern aus Blei, um leichter eine Kugelgestalt zu erreichen.

Seit EHRLICH 1905 die Synthese organischer Arsenpräparate gelang, sind viele arsenhaltige Medikamente auf den Markt gekommen, die sich durch ihre Wirkung auf Spirochäten, Amöben, Trypanosomen und andere Parasiten auszeichneten; heute sind sie vielfach zu Gunsten von unschädlicheren und besser wirkenden wieder verlassen worden. As-74 und As-76 sind brauchbare Radioisotope, die nach Gabe in den Erythrozyten akkumulieren (80).

Arsen im Wasser und in der Luft

Die Arsenkonzentration im Rheinwasser bei Mainz liegt bei 2,1 (0,2 - 5,3) µg/l, die des Grundwassers der gleichen Gegend bei 2,6 (< 0,1 - 8,1) µg/l, entsprechend ließ sie sich im Mainzer Trinkwasser mit 2,1 (< 0,1 bis 6,1) µg/l bestimmen (230). Der von der WHO empfohlene Höchstgehalt des Wassers an Arsen ist 50 µg/l (87). SCHROEDER und BALASSA (257) fanden in Leitungswasser 0,5 - 0,6 µg/l, BOWEN (26) in Frischwasser 0,4 und in Seewasser

3,0 ug/l. Bikarbonatreiche Quellwasser in Kalifornien, Rumänien, Neuseeland und in der Kamtschatka/UdSSR enthalten Arsen in einer Konzentration von 400 - 1300 ug/l (92).

Die Verunreinigung der Luft mit diesem Element ist dort besonders groß, wo Raffinerien, Hütten und andere kohleverbrennende Betriebe existieren; außerdem sind hohe Arsenkonzentrationen vorhanden, wo bestimmte Insektizide versprüht worden sind (257). Die empfohlene Höchstmenge liegt bei 0,5 mg/m³ Luft (303), eine für ein Spurenelement sicherlich große Konzentration, wenn man bedenkt, daß das tägliche Atemvolumen um 20 m³ liegt. Bei einer solchen Konzentration würden somit 10 mg Arsen pro Tag eingeatmet, von denen jedoch nur minimale Mengen zur Retention kämen (264). Im Dunst nordamerikanischer Industriegegenden wurden Konzentrationen zwischen 0,01 und 0,2 ug/m³ Luft gemessen (26). BLACKLOCK et al. (18) geben die Konzentration in Großstadtluft mit durchschnittlich 0,07 ug As/m³ an, VALEE et al. (337) fanden in England 0,04 - 0,14 ug As₂O₃/m³, was einer mäßigen respiratorischen Aufnahme von ca. 0,45 - 1,6 ug As/Tag entsprechen soll.

Arsen in Nahrungsmitteln

In Tabelle 23 sind die von SCHROEDER und BALASSA (257) ermittelten Arsenmengen in landläufigen Nahrungsmitteln zusammengestellt.

Bei diesen zumeist aus normalen Anlieferungen der Landwirtschaft stammenden Produkten wird von einigen die in Großbritannien mit 1,0 vorgeschriebene und in den USA mit 2,6 ug As/g empfohlene Arsengrenze für Nahrungsmittel überschritten (211). Auffällig niedrig ist der Arsengehalt von Gemüse und Obst, während Meeresprodukte relativ große Arsen-

TABELLE 23: Arsengehalt verschiedener Nahrungs-
mittel (ug As/g Frischgewicht)

Meeresprodukte

Schellfisch	2,17
Austern, frisch	2,9
Austern, gefroren	2,7
Kammuscheln, frisch	1,67
Shrimps, frisch-gefroren	1,5
Venusmuscheln	2,52
Seemuscheln, frisch	3,1
ganze Seemuscheln, getrocknet	5,63

Fleisch

Rindfleisch, geschmort	1,3
Schweinelende	0,06
Schweineleber	1,23
Schweineniere	0
Lammkotelett	0,35
Hühnerbrust	0
Aspik	0,19

Gemüse und Getreide

Weizenkörner	0,17
Roggen, Saat	0,16
Mais	0,11
Maisöl	0
Reis (Madagaskar)	0,48
Reis (USA)	0,13
Puffreis	1,6
Baumwollsamensöl	0
Rote Beete	0
Rhabarber	0,48
Pfeffer, rot	0,06
Knoblauch, frisch	0,24
Tomaten	0,3
Pilze	2,9
Karotten	0
Erbsen, trocken	0,09
Erbsen, frisch	0

Obst

Apfel	0
Orange	0
Birne	0
Trauben, wild	0,17

Verschiedenes

Kaffee	0
Tee	0,89
Tafelsalz	2,71
Seesalz	2,83
Würfelzucker	0
Büchsenmilch	0,17
Magermilchpulver	0
Butter, ungesalzen	0,23

konzentrationen aufweisen.

Arsen im Organismus

In den Geweben des menschlichen Organismus liegt Arsen in der 5-wertigen Form vor (257). In Tabelle 24 sind die von LIEBSCHER und SMITH (169) angegebenen Gewebskonzentrationen zusammengestellt. Neben diesen Werten haben andere Autoren Daten über Arsen im Zahn und im Blut veröffentlicht:

As im Zahnschmelz	0,031 - 0,145 ug/g (206)
As im Dentin	10 - 100 ug/g (120)
As im Serum	0 - 5,0 ug% (101)
As im Vollblut	0,4 ug% (30)

Arsen in der Lunge

Der Arsengehalt in der Lunge liegt an der Lungen- spitze höher als an der Lungenbasis. Es besteht außerdem ein gewisser Gradient der Arsenkonzentra- tion von den Lymphknoten zum Lungengewebe; Trachea, Zunge, A. und V. Pulmonalis enthalten im Durch- schnitt kaum mehr Arsen als die Lunge (192).

		<u>ug As/g Frischgewicht</u>
rechte Lunge	Apex	0,014
	Basis	0,009
linke Lunge	Apex	0,015
	Basis	0,011
Lungen-Lymphknoten		0,038
Paratracheal-Lk (rechts)		0,066
Paratracheal-Lk (links)		0,039
Pleura visceralis		0,016
A. Pulmonalis		0,01
V. Pulmonalis		0,012
Trachea		0,008
Zunge		0,009

TABELLE 24: Arsenkonzentrationen in mensch-
lichen Geweben (ug As/g Trockengewebe)

		<u>durchschnittlich</u>
Haare	0,020 - 8,170	0,460
Nägel	0,020 - 2,90	0,300
Haut	0,009 - 0,590	0,090
Lunge	0,006 - 0,514	0,082
Musc.(pectoralis)	0,012 - 0,431	0,063
Knochen	0,010 - 0,240	0,057
Zähne	0,003 - 0,635	0,050
Prostata	0,010 - 0,090	0,046
Pankreas	0,005 - 0,410	0,045
Schilddrüse	0,001 - 0,314	0,042
Magen	0,003 - 0,104	0,037
Ovar	0,013 - 0,260	0,037
Niere	0,002 - 0,363	0,033
Uterus	0,010 - 0,188	0,031
Aorta	0,003 - 0,570	0,031
Nebenniere	0,002 - 0,293	0,029
Leber	0,005 - 0,246	0,028
Herz	0,002 - 0,078	0,024
Milz	0,001 - 0,132	0,020
Thymus	0,003 - 0,332	0,015
Gehirn	0,001 - 0,036	0,013

Wie aus der umfassenden Untersuchung von LIEBSCHER und SMITH (169) hervorgeht, finden sich die höchsten Arsenkonzentrationen in der Haut und ihren Anhangsgebilden sowie in der Lunge und den bradytrophen Geweben wie Knochen und Zähnen. Eine Akkumulation mit zunehmendem Alter konnte nur bei Ratten, nicht jedoch beim Menschen beobachtet werden (257). Bei der Ratte wird 5-wertiges Arsen in Form einer Verbindung mit Hämoglobin in Milz, Leber, Niere und Herz angereichert. Das 3-wertige Arsen hat dagegen seine Prädispositionsorte in Niere, Leber, Haaren, Nägeln und Haut; Haare inkorporieren Arsen direkt aus dem Staub der umgebenden Luft, indem es sich mit Keratin-Disulfiden zu stabilen Chelatkomplexen verbindet, während für das 5-bindige Arsen eine derartige Affinität nicht nachweisbar ist (148).

SCHROEDER und BALASSA (257) geben den Gehalt des menschlichen Organismus (70 kg-Standardmensch) an Arsen mit 14 - 21 mg an, womit es eine Mittelstellung innerhalb der Spurenelemente einnimmt; als 12. häufigstes Spurenelement im Körper mit 0,2 - 0,3 µg/g Frischgewebe rangiert es vergleichbar mit Mangan, Zinn, Cadmium, Barium und Jod, liegt aber über Chrom, Kobalt und Molybdän. Nach TIPTON (332) enthält der Mensch ca 18 mg dieses Elements, wobei eine Korrelation zum Phosphorgehalt bestehen soll.

Die folgenden Schätzungen beruhen auf der Voraussetzung, daß die durchschnittliche Arsenkonzentration im Gemüse 1 µg/kcal, im Getreide 0,25 µg/kcal, im Fleisch 0,5 µg/kcal und in Meeresprodukten 4 µg/kcal beträgt. Weiterhin wird angenommen, daß es sich um 5-bindiges Arsen handelt und daß die Limits von 2,6 µg/g in Nahrungsmitteln sowie 50 µg/l im Wasser nicht überschritten werden. Die Kalkulation (257) bezieht sich auf eine ge-

mischte Kost mit 100 g tierischem Eiweiß und einer Zufuhr von 2500 kcal am Tag, wobei die Urinausscheidung 25 % der aufgenommenen Arsenmenge sein soll:

	Frischgewicht (g)	ug As/g	ug As (insges.)
Frühstück	766	0,06	46,0
Mittagessen	861	0,34	292,7
Abendessen	899	0,08	71,9
insgesamt	2526		410,6

Diese Daten beziehen sich auf die o.a. SCHROEDERSche Anstaltsnahrung. Die hier aufgeführten Werte dürfen allerdings insofern nicht ganz korrekt sein, als beim Kochen Verluste wegen der relativ niedrigen Schmelzpunkte vieler 5-wertiger Arsenverbindungen auftreten können. Die mit dem Trinkwasser aufgenommene Tagesmenge Arsen schätzen SCHROEDER und BALASSA (257) auf 10 - 20 ug, die aus der Luft zugeführte ergibt sich aus den obigen Überlegungen mit 0,6 - 2,1 ug As_2O_3 , was etwa 0,45 - 1,6 ug As täglich entspricht.

BOWEN (26) beziffert die tägliche Arsenaufnahme eines 70 kg schweren Menschen - bei einer Nahrungsaufnahme von 750 g (Trockengewicht) - auf 0,1 - 0,3 mg (3- und 5-bindiges Arsen).

Die Belastung des Organismus kann durch die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt (z.B. As_2O_3), durch Inhalation über die Lunge (z.B. AsH_3) und über die Haut erfolgen (351).

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Stuhl, in zweiter Linie mit dem Urin, während kleinere Mengen auch mit dem Schweiß, über die Haut und Lungen sowie mit der Milch abgegeben werden (351).

Sehr wahrscheinlich wird inkorporiertes, anorganisches, 5-bindiges Arsen auch wieder in der nicht reduzierten Form - unverändert - ausgeschieden. In Tierversuchen konnten PEOPLES (218) und WINKLER (350) zeigen, daß bei Säugern 3-bindiges zu 5-bindigem Arsen, wenn auch nur sehr langsam, wie im Erdboden, oxidiert wird. Es scheint eine allgemeine Regel zu sein, wonach 5-bindiges Arsen hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden wird, während "unphysiologisches" 3-bindiges Arsen via Galle/Darm eliminiert wird. Ersteres akkumuliert nicht und ist nur minimal toxisch, letzteres zeigt eher eine Tendenz zum Akkumulieren und wirkt hepato-toxisch. Während der erste Ausscheidungsweg einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit für Anionen folgt (253), ist der zweite "ungesetzmäßig". Die Urinausscheidung liegt zwischen ca. 12 und 610 ug As/l.:

130 (12 - 260)	ug/l (337)
150	ug/l (82)
42 - 610	ug/l (169)

Für normale Kost läßt sich folgende durchschnittliche Tagesbilanz für Arsen schätzen (257):

	<u>Aufnahme (ug)</u>	<u>Ausscheidung (ug)</u>
Nahrungsmittel	890	675 mit dem Stuhl
Wasser	10	225 mit dem Urin
Luft	± 0	± 0 mit der Luft
	900	900

Berücksichtigt man die maximal zulässigen Dosen bei Nahrungsmitteln und im Trinkwasser (USA), so ergibt sich folgende Maximalbilanz (257):

<u>Aufnahme (ug)</u>		<u>Ausscheidung (ug)</u>	
Nahrungsmittel	4790	mit dem Stuhl	3630
Wasser	50	mit dem Urin	1210
Luft	2	mit der Luft	0,5
4842		4840,5	

Um 21 mg im Körper zu speichern, wäre eine Retention von 2 ug täglich über 30 Jahre nötig. Abgesehen von dem Arsen, das dauernd in Haaren, Nägeln und oberflächlichen Hautschichten gebunden (und ausgeschieden) wird, würde die gesamte Menge Körperarsen (5-wertiges) bei einer nahrungsbedingten täglichen Aufnahme von ca. 900 ug Arsen theoretisch schon in 23 Tagen eingebracht werden.

Die relativ hohen Ausscheidungen von 5-wertigem Arsen mit dem Urin lassen jedoch angesichts der großen, täglich zugeführten Mengen vermuten, daß nur kleinste Mengen im Körper retiniert werden. Offenbar findet so gut wie keine Akkumulation statt, denn anders ließen sich die niedrigen Gewebskonzentrationen nicht erklären. Die Kriterien für das Homöostaseprinzip scheinen so erfüllt zu sein.

Ähnliche Aussagen über 3-bindiges Arsen lassen sich nur schwerlich machen, da mit der Nahrung diese Form kaum zugeführt werden dürfte. Nur bei besonders exponierten Personen kann man bei chronischer Exposition auf eine Körperakkumulation schließen, wenn langsam eine erkennbare Toxizitätsgrenze erreicht wird.

Biologische Wirkungen

Anorganisches 5-bindiges Arsen hat die erforderliche Struktur und die chemischen Eigenschaften, um in biochemische Reaktionen eingeschleust zu werden; es gleicht dabei dem 5-bindigen Phosphor und

Stickstoff. 5-wertiges Arsen hat keine Affinität zu Thiolen und ist deswegen - im Gegensatz zum 3-bindigen - ohne Einfluß auf viele Enzymsysteme (148). Die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung kommt durch Substitution anorganischer Phosphate zustande, indem stabile Phosphorverbindungen durch weniger stabile Arsenverbindungen ersetzt werden. Die Herabsetzung der ATP-Synthese - die den meisten entkoppelnden Agentien zu eigen ist - bezieht sich im Falle des 5-bindigen Arsens sowohl auf die Blockierung der Atmungskettenphosphorylierung als auch auf die Substratphosphorylierung.

Arsen und Krebs

Als Spätfolgen chronischer Arsenvergiftung wurden neben Hautkrebsen auch Lungenkarzinome und andere Tumoren beobachtet (158). MOLOKHIA und SCHMITH (192) fanden im karzinomatösen Lungengewebe geringere Arsenkonzentrationen als in gesundem. Gr-und mag dafür sein, daß das schnell wachsende Gewebe weniger lange dem wohl überwiegend aus der Luft stammenden Arsen exponiert ist:

	<u>ug/g Frischgewebe</u>	<u>Durchschnitt</u>
Tumorgewebe	0,004 - 0,04	0,014
krankte Lungenseite	0,006 - 0,104	0,03
gesunde Lungenseite	0,006 - 0,102	0,036

Arsen und Herzinfarkt

Während WESTER (348) im Herzen Gesunder 0,00097 - 0,012 (Durchschnitt: 0,00236) ug As/g Frischgewebe messen konnte, fand er niedrigere Werte im infarzierten Gewebe (347).

Arsen und Urämie

Normal liegt nach BRUNE et al. (56) die Arsen-Serumkonzentration bei 0,4 ug%; dagegen fanden sich bei Urämikern mit 3,5 ug% wesentlich höhere Konzentrationen, was leicht mit der herabgesetzten Ausscheidungsfähigkeit der Niere zu erklären ist.

Arsentoxikologie

Die toxische Wirkung von Arsen ist schon seit dem Altertum bekannt. Neben der forensischen Bedeutung sind auch endemische Arsenvergiftungen in früheren Zeiten bekannt geworden, so z.B. in England und Wales im Jahr 1900 durch Arsen-kontaminiertes Bier (234).

Die Toxizität nach oraler Aufnahme ist bei vielen Elementen von der Oxidationszahl der Verbindungen abhängig. So sind beispielsweise Chrom (III) und Mangan (II) ungiftig, während Chrom (VI) und Mangan (V) relativ toxisch wirken, wenngleich natürlich nicht vergessen werden darf, daß selbst ungiftige Substanzen in größeren Mengen toxisch sein können. Elementares Arsen ist auch in größeren Mengen bei oraler Aufnahme nicht toxisch (171). Meistens ist diejenige Oxidationszahl eines Elements am wenigsten gefährlich, die die stabilste, natürlich vorkommende ist - wie dies meistens im Wasser und im Erdboden der Fall ist (257). Obwohl aber die stabilste Form des Arsens in Erzen und in vitro die 3-bindige ist (127), kommt Arsen im Erdboden und im Wasser auch in der fünfbindigen Form vor; da Arsen vollständig (wenn auch langsam) an der Erdoberfläche oxidiert wird (198). Im Gegensatz zu der oben angeführten Allgemeinregel sind die Verbindungen des 3-wertigen Arsens sehr toxisch, während die Toxizität des 5-wertigen Arsens geringer ist. Der Wirkungsmechanismus von 3-bindigen

Arsen ist schon angedeutet worden: es besteht eine hohe Affinität zu vielen Fermenten, insbesondere solchen, deren Wirkung auf Sulphydrilgruppen beruht, welche integrierter Bestandteil des aktiven Zentrums sind. Dieser Effekt ist bei organischen Arsenverbindungen stärker ausgeprägt als bei anorganischen, da sie leichter in die Zelle eindringen können und starke Lokaleffekte entfalten (351). Die Wirkung ist jedoch auf die einzelnen Enzyme unterschiedlich (148). Demgegenüber läßt sich die Wirkung von Arsenik (As_2O_3) am treffendsten mit "Kapillargift" kennzeichnen. Arsenate sind weniger toxisch als Arsenite, weil sie vermutlich erst nach Reduktion toxisch wirken. Arsenwasserstoff hat einen anderen Wirkungsmechanismus: sein Haupteffekt ist eine massive Hämolyse (351).

Als Maß der Arsenaufnahme dient der in Haaren und Nägeln nachweisbare Arsengehalt. Während Haare normalerweise um 2 $\mu\text{g As/g}$ enthalten, wurden bei Vergiftungen schon 50 - 100 μg nachgewiesen (104). Zu Beginn einer Arsenvergiftung steigen die Blut- und Urinwerte stark an, hingegen nehmen die Werte in Haaren und Nägeln nur langsam zu und erreichen dann Höchstwerte, wenn sich die Blut- und Urinkonzentrationen schon wieder normalisiert haben (351). So kann es bei akuten Vergiftungen zu Blutkonzentrationen von 0,1 - 1,5 $\text{mg\% As}$ und im Urin von 0,82 - 1,23 mg/Tag kommen (223; 351). Nach kurzfristiger Aufnahme erfolgt eine Ausscheidung über 3 - 4 Wochen.

Nach BOWEN (26) ist eine Aufnahme von 5 - 50 mg/Tag toxisch, von 100 - 300 mg/Tag letal. Die akute Vergiftung kann in der paralytischen Form foudroyant oder bei langsamerem Verlauf in der gastrointestinalen Form ablaufen.

Die Symptome der chronischen Vergiftung sind Reizung der Schleimhäute und abgeschwächte gastrointestinale

Erscheinungen. Bedeutender noch sind Nerven- und Hauterscheinungen (Arsenpolyneuritis, Arsenmelanose, Hyperkeratose an Handtellern und Fußsohlen, Haarausfall und Nagelveränderungen). Möglichkeiten einer iatrogenen Arsenvergiftung bestanden früher bei der unkontrollierten Anwendung der "FOWLERschen Lösung", "asiatischer Pillen", arsenhaltigen Wassers (Bad Dürkheimer Maxquelle) u.a. Von 262 mit Arsen behandelten Psoriatikern zeigten 40 % eine Hyperkeratose und 8 % einen Hautkrebs (nach 6 - 28 Jahren) (91). Nach NEUBAUER (204) ist auffällig, daß 60 % der Arsenfolgekrebse bei Patienten unter 50 Jahren auftraten, 1/3 sogar bei Personen unter 40. Meistens handelt es sich dabei um Basalzellkarzinome und intraepitheliale Tumoren (241). Die Latenzzeit zwischen Beginn der Arsenmedikation und Entwicklung von malignen Hautveränderungen ist meistens sehr groß, sie reicht von ca. 3 bis über 40 Jahre (91; 209). Beziehungen zwischen Arsen und Lungenkrebs sind u.a. bei deutschen Weinbauern beschrieben worden (27; 239). In einer Studie aus dem Jahre 1969 an über 8000 Schmelzereiarbeitern (162) konnte auch eine Korrelation zwischen Arsen und Krebsen des Respirationstraktes gezeigt werden, die mit zunehmender Beschäftigungsdauer und dem Grad der Arsentrioxidexposition immer deutlicher wird; die Autoren schließen dabei allerdings die Mitbeteiligung weiterer Noxen wie SO_2 u.a. nicht ganz aus. Die große arbeitsmedizinische Bedeutung von Arsen ist ausführlich von BROWNING (29) dargestellt. In vitro kann Arsen Chromosomenbrüche in menschlichen Leucozyten verursachen (213).

Zusammenfassung

Arsen gehört zu den seltener vorkommenden Elementen auf der Erde. Die empfohlenen maximalen Arsen-

standards im Wasser und in der Luft werden bis heute auch in stark industrialisierten Bezirken nicht erreicht. Unter den Nahrungsmitteln sind Meeresprodukte und Salz stark arsenhaltig, Gemüse enthalten dieses Element kaum.

Die höchsten Gewebskonzentrationen finden sich in der Haut mit ihren Anhangsgebilden, in der Lunge sowie in den bradytrophen Geweben. Der Körpergehalt liegt zwischen 14 und 21 mg. Die tägliche Arsenaufnahme beträgt 0,1 - 0,4 mg, wobei Wasser- und Luftarsen kaum eine Rolle spielen. 2/3 der Ausscheidung erfolgt mit den Faeces, 1/3 mit dem Urin. Bei der im Vergleich zum Körperarsen hohen Aufnahme und der relativ großen Ausscheidungsrate mit dem Urin ist ein ausgeprägter Homöostasemechanismus wahrscheinlich, zumal die Gewebskonzentrationen niedrig sind und die Akkumulation mit dem Alter fast null ist. Die mit einer Mischkost zugeführte tägliche Menge an Nahrungsarsen liegt unter den in den USA vorgeschriebenen Standards und erscheint aus dieser Sicht unbedenklich. Als forensisch bedeutsames Element ist Arsen schon lange bekannt, ebenso durch seine kanzerogene Wirkung. Die toxische Tagesdosis liegt zwischen 5 und 50 mg.

Physiologische Wirkungen kommen diesem Element wohl nicht zu.

S E L E N

Selen, Atomgewicht 78,96, Ordnungszahl 34, ist ein dem Schwefel nahe verwandtes Metalloid, das im elementaren Zustand in verschiedenen Modifikationen, u.a. auch einer metallischen vorliegen kann. Physikalisch rechnet Selen zu den Halbleitern, woraus sich seine Verwendung in der Elektroindustrie ergibt. Selen kommt in fast allen sulfidischen Kupfer-

erzen vor.

Sehr reines Selen wird für photoelektrische Zwecke verwandt.

In der Biologie ist Selen schon lange Zeit bekannt; in den Jahren 1907 und 1908 starben in Wyoming über 15 000 Schafe durch Selenvergiftung (238). Erst vor zwei Jahrzehnten entdeckte man Krankheiten, die durch Mangel oder Überschuß in Futtermitteln bei Tieren entstehen. SCHWARZ (273; 274) machte die Beobachtung, daß eine aus gewissen Pflanzen- und Tiergeweben gewonnene Substanz Ratten vor experimenteller Lebernekrose schützt; er nannte sie "Faktor 3" und führte ihre Wirkung auf den Gehalt an Selen zurück. Etliche bei Tieren hervorrufbare Veränderungen durch Vitamin E - arme Ernährung konnten durch diesen Faktor verhütet oder beseitigt werden, ebenso durch kleine Dosen anorganischer Selenverbindungen (so z.B. Muskeldystrophie, exsudative Diathese und nekrotische Leberzelldegeneration). Es gibt viele Hypothesen über die Funktion von Selen in der Biologie. TAPPEL (318) konnte die Blockierung einer enzymatischen Reaktion durch Selen zeigen. Die offensichtlichen Beziehungen zwischen Selen und Vitamin E können damit erklärt werden, daß es im Tierblut und -gewebe einen Selenlipoproteincarrier für Vitamin E gibt (72). Obwohl es Hinweise dafür gibt, daß Selen in Form von Selenanaloga der Thioamino-säuren in Proteine eingebaut werden kann, vertritt SCHWARZ (277) die Meinung, daß Selen "höchstwahrscheinlich" nicht in normalem Gewebe in dieser Form auftritt. Da bestimmte Veränderungen der Schafsmuskulatur, die eindeutig auf Selen zurückgeführt werden können, nicht durch Gaben von Vitamin E zurückgebildet werden, vermutet SCHWARZ (277), daß Selen eine spezifische Funktion zukommt. Es ist durchaus möglich, daß Selen in einigen oder vielleicht sogar allen bisher hypothetisch vermuteten biochemischen Funktionen tatsächlich von Bedeutung ist.

Selen im Wasser und in der Luft

BOWEN (26) gibt den Selengehalt von Seewasser mit 0,09 ug/l und den von Flußwasser mit ca. 20 ug/l an, wobei der Selengehalt des Wassereinzugsgebietes eine Rolle spielt.

Das Rheinwasser bei Mainz enthielt 8,7 (5,9 - 18,8) ug Se/l, Grundwasser aus dem Mainzer Raum weniger als 0,1 (0,1 - 1,5) ug/l, während der Selengehalt im Trinkwasser von Mainz 1,3 (0,1 - 3,9) ug/l (230) und der von Stuttgart 1,6 ug/l (210) betrug. Der Selengehalt von Trinkwasser kann so hoch sein (9 mg/l), daß deutliche Anzeichen einer chronischen Selenintoxikation sichtbar werden (2; 238), obwohl die mit dem Wasser zusammen aufgenommenen Nahrungsmittel relativ selenarm sind. Die WHO (87) empfiehlt für Trinkwasser ein oberes Limit von 10 ug Se/l.

Geschmolzener Schnee und Regen enthielten zwischen 0,06 und 1,40 ug Selen/l, während in der Luft verschiedener Regionen durchschnittlich $0,001 \text{ ug/m}^3$ gemessen wurden (123). Man kann annehmen, daß dort, wo Schwefel verbrannt wird, Selen in einem Verhältnis S : Se von 1 : 10 000 in der Atmosphäre auftritt (123).

Selen in der Nahrung

Über den Selengehalt von Nahrungsmitteln liegen umfangreiche Untersuchungen vor (196; 210; 266). In Tabelle 25 sind die Angaben von MORRIS und LEVANDER (196) und SCHROEDER et al. (266) zusammengefaßt. Wie man sieht, ist der Selengehalt von Meeresprodukten, Fleisch, Milch und Milchprodukten sowie Getreide und Getreideprodukten relativ hoch, während die Konzentrationen in Gemüse und Obst auffällig niedrig sind; bei der Raffinade von Weizenmehl gehen ca. 15 % Selen verloren. (268). Bemerkenswert ist, daß inner-

TABELLE 25: Selen in Nahrungsmitteln
(ug Se/g Frischgewicht)

Meeresprodukte

Austern	0,49 - 0,65
Kammuscheln	0,77
Venusmuscheln	0,55
Shrimps	0,57 - 1,74
Hummerfleisch, gekocht	1,04
Hummerschwanz	0,63
Krabben, aus Dose	0,51
Kabeljau	0,12
Flunderfilet	0,33
Hering, geräuchert	1,41

Fleisch

Rindersteak	0,36
Rinderleber	0,18 - 0,45
Rinderniere	1,41 - 1,70
Rinder-Hackfleisch	0,28 - 0,36
Lammkotelett	0,17 - 0,18
Lammiere	1,38 - 1,47
Schweineleber	0,64
Schweineniere	1,89 - 4,17
Schweinefett	0,42
Aspik	0,19
Hühnerbrust	0,10 - 0,12
Hühnerbein	0,12 - 0,15

Milch und Milchprodukte

Magermilch, trocken	0,06
Magermilch	0,04 - 0,05
Frauenmilch, getrocknet	0,24
Vollmilch, homogenisiert	0,01 - 0,48
Butter	1,46
Büchsenmilch	0,01
Käse, Schweizer	0,10
Hüttenkäse	0,05

Getreide und Getreideprodukte

Weizenkörner	0,63
Weizen-Patentmehl	0,53
Weizen-Vollmehl	0,62 - 0,64
Weizenflocken	0,24
Weizenkeime	0,11
Gerste	0,24
Hafer	0,56
Cornflakes	0,02

Weizenvollkornbrot	0,65 - 0,67
Eiernudeln	0,58 - 0,66
Haferflocken	0,40 - 0,45
Reis, braun	0,38 - 0,39
Reis, poliert	0,30 - 0,33

Gemüse und Obst

Kartoffeln, süß	0
Kartoffeln, weiß	0
Bohnen, grün	0
Bohnen, rot	0,02
Rote Beete	0
Karotten, frisch	0 - 0,02
Kohl, frisch	0,02
Blumenkohl	0
Mais, frisch	0
Knoblauch, frisch	0,14 - 0,27
Kopfsalat	0
Pilze, frisch	0,12 - 0,14
Rettich, frisch	0,03 - 0,04
Tomaten, frisch	0
Gurke	0
Petersilie	0
Pfeffer, Blätter	0
Banane, geschält	0
Orange, geschält	0,01
Ananas	0
Eirne	0
Pfirsich	0
Apfel	0
Heidelbeeren	0

Getränke

Pulvertee	0 - 0,06
Tee, schwarz	0,01
Pulverkaffee	0 - 0,25
Bier	0,19
Orangensaft	0,06
Grapefruitsaft	0,04
Wein	0,05

Nüsse und Gewürze

Brasilnüsse	1,03
Haselnüsse	0,02
Pecanüsse	0,03
Almondnüsse	0,02
Erdnüsse	0
Thymian, gemahlen	0,07
Essig	0,89
Paprika	0,11
Kümmel	0,09

Salz	0,04
Chillipuder	0,25

Verschiedenes

Eigelb	0,17
Eiweiß	0,05
Saccharin	0
Zucker, braun	0,01
Zucker, weiß	0
Zigarettentabak	0,31 - 0,41
Zigarettenpapier	0,03 - 0,07

halb der letztgenannten Gruppe Knoblauch und Pilze mit ihrem Selengehalt imponieren; auch gewisse Selenverbindungen haben knoblauchartigen Geruch (274). Zum anderen berichtet ALLAWAY (4) von dem giftigen Amanita-Pilz, daß dieser selbst dann große Mengen Selen anreichert, wenn man ihn auf selenarmen Böden wachsen läßt.

Der Selengehalt von Nahrungsmitteln ist vor allem wegen eventueller toxischer Konzentrationen von Interesse, da bei gemischt pflanzlich-tierischer Kost die relativ hohen Mengen Selen in tierischen Produkten im Vergleich zu den geringen Mengen in pflanzlichen Produkten kompensiert werden; Vegetarier nehmen somit wenig Selen auf.

SCHROEDER et al. (266) sind der Meinung, daß Nahrungsselen beim Kochen wegen der Flüchtigkeit der Selenverbindungen verloren geht; während die Analyse von Fertiggerichten einen durchschnittlichen Selengehalt von 0,04 µg/g erbrachte, war die Selenkonzentration vor der Zubereitung 1,0 µg/g.

Selen im Organismus

DICKSON und TOMLINSON (73), SCHROEDER et al. (266), ERMAKOV (86) u.a. (45; 111; 113) geben Selenkonzentrationen in menschlichen Geweben an; ^oabgesehen von den um eine Zehnerpotenz niedriger liegenden Werten ERMAKOVs sind die Angaben in Tabelle 26 wiedergegeben.

DICKSON und TOMLINSON (73) untersuchten Blut von 254 Personen. Dabei wurden keine auffälligen Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt, während die Abnahme des Blut-Selengehalts mit zunehmendem Lebensalter bemerkenswert war. Kontrollen innerhalb von 2 - 28 Tagen nach der ersten Blutentnahme zeigten, daß der Blutspiegel für Selen für jedes Individuum sehr konstant blieb.

TABELLE 26: Selenkonzentrationen menschlicher Gewebe (ug Se/g Frischgewebe)

	<u>DICKSON/TOMLINSON</u>	<u>SCHROEDER et al.</u>
Schilddrüse	0,92	
Niere	0,77	1,09
Gonaden	0,46	
Herz	0,38	0,28
Leber	0,39	0,54
Muskulatur	0,36	0,24
Milz	0,32	0,34
Nebenniere	0,28	
Arterien	0,27	
Haut	0,23	
Darm	0,26	0,21
Gehirn	0,21	0,13
Lunge	0,19	0,15
Trachea	0,19	
Magen	0,18	
Lymphknoten	0,18	
Pankreas	0,12	0,30
Fettgewebe	0,10	

Zahnschmelz	0,43 - 1,60	(111)
Dentin	0,35 - 0,43	(111)
Retina	0,04	(45)
Sclera	0,15	(45)
Uvea	1,6	(45)
Frauenmilch	0,02	(113)

Erythrozyten	23,6 ($\pm$ 6)	ug/100 ml Zellen (73)
	39 ($\pm$ 0,5)	ug/100 ml Zellen (32)
Plasma	14,4 ($\pm$ 2,8)	ug % (73)
	14,0 ($\pm$ 1,8)	ug % (32)
Vollblut	37,9 ($\pm$ 7,8)	ug % (73)
	22,0 ($\pm$ 1,0)	ug % (32)
	12,0	ug % (30)
	20,6 (15-26)	ug % (3)

Bei der Analyse der elektrophoretischen Plasmafraktionen und der Cohn-Plasmafraktionen (73) zeigte sich deutlich, daß als Hauptträger des Proteinselens die alpha- und beta-Globuline fungieren. Albumin ist als Selenträger weniger bedeutsam, obwohl es für das nahe verwandte Schwefel als Träger eine führende Rolle spielt.

Wenn man die Standard-Organengewichte zu Grunde legt, läßt sich der Körpergehalt entsprechend den obigen Organkonzentrationen mit 10 - 20 mg Selen angeben.

BOWEN (26) gibt für einen 70 kg schweren Menschen (bei einer täglichen Zufuhr von 750 g Trockennahrung) eine geschätzte Aufnahme von 0,2 mg Se^{IV} an; SCHROEDER et al. (266) ermittelten dagegen bei einer Großküchennahrung (s. bei Zirkonium) geringere Selenmengen, wie aus der folgenden Aufstellung zu ersehen ist (die Trockenmenge beträgt ca. 20 % des Frischgewichts):

	<u>Gewicht (g)</u>	<u>ug Se/g (trocken)</u>	<u>insges. (ug)</u>
Früstück	518	0,318	30,6
Mittagessen	519	0,110	11,9
Abendessen	<u>660</u>	<u>0,137</u>	<u>19,8</u>
insgesamt:	1697	durchschn.: 0,178	insges.: 62,3

Im Vergleich zu den übrigen Spurenelementen liegt so

die tägliche Aufnahme mit am niedrigsten.

GLOVER (99) untersuchte im Rahmen von Einstellungs-
untersuchungen für selenexponierte Arbeitsplätze
den Urin von 793 Männern und Frauen auf den Selen-
gehalt. Bei keiner der Personen war bis dahin eine
berufliche Selenbelastung in der Anamnese nachweis-
bar. Das Ergebnis sah folgendermaßen aus:

kein Selen	-	7,9 %
10 - 100 ug/l	-	90,7 %
über 100 ug/l	-	1,4 %.

Der durchschnittliche Selengehalt war 34 ug/l. Im
Vergleich dazu mögen die von SMITH et al. (288) an-
gegebenen Werte gesehen werden, die bei 127 Personen
solcher Regionen gewonnen wurden, wo der Boden einen
hohen Selengehalt aufweist (Wyoming, South Dakota,
Nebraska):

kein Selen	-	7,9 %
20 - 990 ug/l	-	89,0 %
über 990 ug/l	-	3,1 %

Nach HOWELL (141) und SCHROEDER et al. (266) ergibt
sich für Selen folgende Tagesbilanz:

<u>Aufnahme (ug)</u>	<u>Ausscheidung (ug)</u>
mit der Nahrung 60 - 150	mit dem Urin 20 - 50
mit dem Trinkwasser < 1	mit den Faeces 8 - 30
mit der Luft < 1	mit dem Schweiß
	mit Haaren u.a. 32 - 80

Natürlich geht hier eine ganze Anzahl von Faktoren
ein, die auch höhere Werte bedingen können; niedriger
dürfte die Kalkulation jedoch kaum werden, wenn man
die in einer typischen Mischkost enthaltenen Selen-
mengen bedenkt.

Biologische Wirkungen

Chemisch ähnelt Selen sehr stark Schwefel; es kommt auch meist zusammen mit Schwefelverbindungen vor. Selen wird in mindestens 6 schwefelhaltige Aminosäuren eingebaut, wodurch sich sein Auftreten in vielen Proteinen erklärt (26): Aldolase, Cytochrom C, Hämoglobin, Myoglobin, Myosin und Ribonucleoproteine. Die höchsten Konzentrationen wurden in Niere, Herz und Leber gefunden (224). Die überwiegende Menge ließ sich in den Geweben als Selenocystein und Selenmethionin nachweisen. Von manchen Seiten werden Selen resp. organische Selenverbindungen als Kofaktoren an bestimmten Stellen des intermediären Stoffwechsels vermutet, wenngleich bislang kein Enzym bekannt ist, das Selen benötigt. Sicher ist, daß Selen bei einigen niederen Lebewesen weitere Elemente ersetzen kann (76). Von anderer Seite wird Selen für ein biologisches Antioxidans gehalten (224).

Wahrscheinlich bedient sich Selen nicht der gleichen Stoffwechselwege wie Schwefel und nimmt somit eventuell eine eigene metabolische Funktion wahr. Das β -Lipoprotein der Cohn-Fraktion III-O ist vielleicht ein Vitamin E-Carrier (wie dies ähnlich für gewisse Selen-Lipoproteide in Hühnerblut angenommen wird (72), da diese Fraktion die höchste Selenkonzentration aufweist. Wie Vitamin E ist auch Selen an der Membranstabilität von Mitochondrien, Mikrosomen und Lysosomen beteiligt. Toxische Mengen können beim Embryo die Mitose in der Metaphase arretieren (280), was zu anomaler Knochen- und Knorpelbildung führt; dies gilt allerdings nur im Tierexperiment. Die Vergesellschaftung von Selen und Vitamin E sowie die Ähnlichkeit der bei ihrem Mangel zu beobachtenden Symptome (einschließlich der auffälligen Verminderung der ~~Koenzym~~ Q - Gewebskonzentration) (287) lassen zwei Hypothesen sinnvoll erscheinen. Einmal

ist es möglich, daß die Koenzym Q-Synthese zwei verschiedene biochemische Wege beschreitet, wovon einer an die Anwesenheit von Tocopherol und der andere von Selen gebunden ist, während die zweite Möglichkeit darin besteht, daß Selen als ein Lipid-Antioxidans wirkt (333). Die benötigten Selenmengen sind jedoch weit niedriger als die von Tocopherol, so daß die zweite Hypothese weniger wahrscheinlich ist. All das Gesagte gilt bisher nur für Tiere; die den Menschen betreffenden Aussagen sind derzeit noch weniger begründet.

Selen und Karies

Epidemiologische Studien bei Schulkindern konnten zeigen, daß Selen die Kariesmorbidity erhöht (109; 110), was besonders in solchen Regionen imponierte, wo die normale Selenzufuhr (durchschnittliche Urin-Selenkonzentration 330 ug/l) durch entsprechend hohe Selengehalte des Ackerlandes über der von Vergleichsgebieten lag (316). BUTNER (37) demonstrierte in Tierversuchen, daß Selengaben ab einer bestimmten Größenordnung während und direkt nach der Zahnentwicklung zu einem signifikanten Anstieg der Kariesmorbidity führen.

HADJIMARKOS (113) stellte durch Messung der Selenkonzentrationen in der reifen Milch laktierender Frauen klar, daß es einen Zusammenhang zwischen dem Selengehalt des Bodens einer Region, dem Selengehalt der Milch und der Kariesanfälligkeit der Kinder in späteren Jahren geben muß. Umgekehrt ist inzwischen bewiesen, daß niedrige Selenzufuhr und niedrige Selenkonzentrationen im Zahn mit nur geringer Kariesmorbidity einhergehen (112; 114).

Selen und Kwashiorkor/Unterernährung

Während HARTLEY und GRANT (122) Selen für viele

Tiere als essentiell erachtet haben, konnte ein entsprechender Hinweis für den Menschen nur durch Beobachtungen beim Kwashiorkor gefunden werden (138; 276; 278). BURK et al. (32) fanden bei unterernährten Kindern in Guatemala die Selenkonzentrationen im Vollblut und Plasma im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erniedrigt. DAYTON et al. (66) haben bei einem Vergleich von Placenten unterernährter Frauen aus Guatemala mit denen von Frauen aus den USA erniedrigte Selenwerte nachweisen können. LEVINE und OLSON (167) konnten die Erniedrigung des Plasma-Selens bei unterernährten Kindern (einschließlich solcher, die früher einmal das Bild eines ausgeprägten Kwashiorkors geboten hatten) signifikant beweisen. Dabei war jedoch auch im kranken Zustand der Selengehalt der Erythrozyten nie pathologisch verändert. Normale Werte stellten sich von selbst wieder ein, wenn eine Nahrung mit hohem Gehalt an tierischem Protein, Vitaminen und Mineralien gegeben wurde, der zusätzlich kein Selen beigelegt war. Als durchschnittliche Selenkonzentrationen wurden gefunden (ug %):

	<u>Vollblut</u>	<u>Plasma</u>	<u>Erythrozyten</u>
unterernährt	8,8	3,9	20,6
gut ernährt	12,0	8,3	19,5

Gewisse Zusammenhänge zwischen Kwashiorkor und Anämie (174) sowie deren Therapie mit Vitamin E bzw. Selen scheinen nicht hinreichend begründet.

Selen und Krebs

Während man früher glaubte, über längere Zeit zugeführtes Selen sei kanzerogen (Rattenversuche: Lebertumoren) (203), hält man heute Selen eher für ein krebsverhütendes Prinzip, denn WEISGERBER und

SUHLAND (343) konnten, ebenfalls bei Ratten, zeigen, daß Lymphosarkome des Murphey-Typs durch Selen-Cystin (Selen ersetzt dabei Schwefel) in ihrem Wachstum gebremst werden konnten. Die gleichen Autoren (344) konnten bei Fällen von akuter und chronisch-myeloischer Leukämie eine Verminderung der unreifen Zellen der weißen Reihe im peripheren Blut zeigen. Die Wirkung auf reife Leukozyten war weniger ausgeprägt. In gleichem Maße nahmen bei der chronischen Myelose auch die Größe von Milz und Leber ab. Wegen Nausea und Erbrechen mußten die Versuche beendet werden, so daß letztlich eine Aussage darüber nicht möglich ist, ob es tatsächlich zu einer echten Remission durch Selen kommt. In weiteren Tierversuchen konnten SHAMBERGER und RUDOLPH (282) sowie RILEY (235) durch Krotonöl geförderte Malignome durch Selen in ihrem Wachstum hemmen. Die von VOLTAREV und TSCHERKES (339) durchgeführten Experimente mit der Folgerung, Selen sei kanzerogen, dürften nach geltender Anschauung nicht schlüssig sein, da keine Kontrollgruppe bei den Untersuchungen angelegt war.

S-HAMBERGER und FROST (283) berichteten von einer sehr hohen negativen Korrelation zwischen dem Blut-Selenspiegel erwachsener US-Amerikaner und "menschlicher Krebsrate" ($R = -0,96$; $P < 0,001$). Die dieser Aussage zugrunde liegenden Daten wurden in Städten und Distrikten mit 40 000 - 70 000 Einwohnern gewonnen.

Selen-Toxikologie

SCHMITH, FRANKE und WESTPHAL (288) haben in einer groß angelegten Feldstudie versucht, Korrelationen zwischen der Urin-Selenkonzentration und verschiedenen pathologischen Veränderungen bei Menschen zu finden, die in Gegenden mit sehr selenhaltigem Acker-

land lebten.

<u>pathol. Veränderung</u>	<u>kein Se im Urin</u>	<u>200 ug Se/l und mehr</u>
"schlechte Zähne	6	47
ikterische Haut	11	53
Dermatitis	16	31
Arthritis	0	30
gastrointest. Störungen	0	57
Nagelveränderungen	0	57

(Angaben bedeuten: % der Kranken)

In einer zweiten Studie (289) wurde versucht, diese Erscheinungen mit der Selenaufnahme und -ausscheidung zu korrelieren, da die in "selengefährdeten" Regionen gewonnenen Nahrungsprodukte verständlicherweise höhere Selenkonzentrationen aufweisen als anderswo. Die z.B. in Getreide gemessenen Werte (vergleiche: Selen in Nahrungsmitteln) betrugen in derartigen Gebieten (334):

Weizen	1,1 - 18	ug/g Frischgewicht
Mais	1,0 - 14,9	ug/g "
Gerste	1,6 - 15,7	ug/g "
Hafer	2,0 - 10,0	ug/g "
Roggen	0,9 - 3,8	ug/g "

In verschiedenen Fleischsorten aus "selengefährdeten" Gebieten wurden Selenkonzentrationen zwischen 1,7 und 8,0 ug/g Frischgewicht ermittelt (334).

- Für die Untersuchung wurden 4 Distrikte mit hohem Selengehalt des Bodens und hohen Urin-Selenkonzentrationen bei den dort lebenden Menschen ausgewählt. Von den untersuchten Personen hatte keine weniger als drei Jahre - die meisten sogar zwischen 10 und 40 Jahre - dort gelebt.

Nahrungsmittelproben und Urinproben wurden laufend eingezogen und analysiert: die Selenkonzentrationen im Urin schwankten zwischen 200 und 1980 ug/l. Bei

den Mitgliedern einer Wohngemeinschaft waren die Werte ziemlich einheitlich; die Konzentrationen lagen bei den Frauen meist niedriger als bei den Männern, was die Autoren auf unterschiedlich große Nahrungszufuhr zurückführten. Alter und andere Parameter spielten kaum eine Rolle.

Die Urinkonzentration bei 28 Personen aus 22 Familien war nach fünf Monaten fast genau die gleiche wie bei der ersten Messung, woraus der Schluß zulässig erscheint, daß die Selenaufnahme zu verschiedenen Jahreszeiten und auch sonst innerhalb einer Wohngemeinschaft recht konstant ist.

In der gleichen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß keine echte Korrelation zwischen hohem Urinselen und der Häufigkeit von Arthritis und Dermatitis besteht, während bei den untersuchten Personen eine Steigerung der Morbiditätsrate bezüglich "Zahnfäule", gastrointestinaler Störungen und ikterischem Hautkolorit zu verzeichnen war.

Selen am Arbeitsplatz wurde von GLOVER (99) durch Urinkontrollen exponierter Arbeiter studiert. In der von 1954 - 1958 laufenden Untersuchungsreihe waren - bedingt durch verbesserte Arbeitsschutzvorschriften - fallende Selenwerte auffällig (ug Se/l):

<u>1954</u>	<u>1955</u>	<u>1956</u>	<u>1957</u>	<u>1958</u>	<u>1954-1958</u>
109	81	87	89	76	84

Weiterhin konnte GLOVER zeigen, daß bei den untersuchten Arbeitern die Selenkonzentration zum Wochenende hin zunahm und am Wochenanfang niedriger war. Nichtexponierte Menschen hingegen wiesen gleichbleibende Urinkonzentrationen auf. Wurde ein Arbeiter von einer Tätigkeit mit großer Selenbelastung weggewersetzt, begann sich der Urinspiegel nach 24 Stunden zu senken und lag nach einer Woche im Normbereich.

Die bei Personen mit industrieller Selenexposition beobachteten Auffälligkeiten (98) gleichen im wesentlichen den von SMITH et al. (288; 289) angegebenen Symptomen der Menschen, die auf stark selenhaltigen Böden wohnen.

Der Knoblauchgeruch der Ausatemungsluft ist nicht so ausgeprägt wie bei Tellur. Hier scheint dieser Geruch kein zuverlässiger Indikator für hohe Selenaufnahme zu sein, denn selbst bei Urinkonzentrationen bis 100 µg/l kann er fehlen. Erst ab Werten zwischen 100 - 500 µg/l ist meist starker Geruch wahrzunehmen. Im Gegensatz zu Tellur, wo er die eigentliche Exposition um 1 - 3 Monate überdauert, verschwindet er bei Selen schon innerhalb 7 - 10 Tagen nach deren Beendigung.

Hautausschläge werden meist durch Einwirkung von Selendioxid auf die Haut hervorgerufen. Es kommt entweder zu lokaler Hautirritation oder zu generalisierten urtikariellen Erscheinungen. Im letzten Falle liegt eine Allergisierung des Integuments gegen Selendioxid vor.

Das dritte häufig auftretende Symptom einer hohen Selenaufnahme ist eine beschleunigte Verdauung. Krebserkrankungen und Herz-Kreislaufleiden konnten bei selenexponierten Arbeitern im Verhältnis zu Vergleichsgruppen nicht gehäuft registriert werden (98).

Gegenüber den aus der allgemeinen Todesursachenstatistik (entsprechendes Alter und Geschlecht) für England und Wales zu entnehmenden Zahlen sieht bei 17 beobachteten Todesfällen selenexponierter Arbeiter (98) die Todesursachenverteilung folgendermaßen aus:

	<u>bei Se-Exposition</u>	<u>statist. zu</u> <u>erwarten</u>
Tuberkulose	0	0,4
Malignome	6	5,1
Gefäßleiden	0	1,4
Rheumatische Herzleiden	2	0,6
arteriosklerot. Herzleiden	3	3,8
"andere" Herzleiden	0	0,2
Herzleiden bei Hyperten- sion	0	0,2
"andere" Herzleiden bei Hypertension	1	0,2
Arterienerkrankungen	0	0,2
Grippe	0	0,1
Pneumonie	0	0,5
Bronchitis	2	0,9
andere Todesurs.	3	3,5
alle Ursachen	17	17,1

(Die Erwartungswerte ergeben sich aus dem Alter, Geschlecht und Sterbejahr).

Diese Aufstellung läßt keine Tendenz dafür erkennen, daß sich die Todesursachen selenexponierter Personen von denen anderer Menschen unterscheidet. Die bis 1969 auf über 300 Beobachtungsfälle angewachsene Statistik der Todesursachen bei Selenarbeitern zeigt diesen Sachverhalt unverändert (100). Selenverbindungen werden leicht von der Lunge aufgenommen, wenn sie als Aerosole vorliegen, und im Organismus zu untoxischem elementarem Selen und Dimethylselenid umgewandelt, das für den stechenden Knoblauchgeruch verantwortlich ist. Die Ausscheidung erfolgt über Lunge und Nieren (42). Während hierbei die Urin-Selenkonzentration normalerweise 0 - 150 ug/l beträgt (351), wurden auch schon Ausscheidungen von 5 mg/Tag gemessen, ohne daß Intoxikationserscheinungen auftraten.

Neuerdings wird vermutet, daß Selen eine teratogene Schädigung setzen kann, allerdings ist die beobachtete Fallzahl für konkrete Aussagen noch zu gering (236).

Im Gegensatz zur chronischen Selenüberlastung des Körpers ist die akute Vergiftung sehr selten; ursächlich kommt meistens SeH_2 in Frage (22). Verdauungsstörungen, Schwindelerscheinungen, Apathie, Blässe, Mattigkeit und Nervosität sind dabei ebenso vorhanden wie eine Reizung der Schleimhäute des Respirationstraktes und der Augen (52). Ab einer Luftkonzentration von $1000 \mu\text{g SeH}_2/\text{l}$ wird der Geruchssinn ausgeschaltet (135).

Zusammenfassung

Die Bedeutung von Selen für Tier und Mensch ist erst relativ kurze Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Sie zeigten, daß dieses Element für Tiere wichtiger ist als für den Menschen. Die Konzentrationen im Trinkwasser und in der Luft sind für die tägliche Zufuhr unbedeutend. Getreide, Fleisch, Molkereierzeugnisse und Meeresprodukte enthalten relativ hohe, Obst und Gemüse nur geringe Mengen an Selen.

Schilddrüse und Niere sind die Organe mit den größten Selenkonzentrationen. Der Körper enthält insgesamt 10 - 20 mg dieses Elements. Die tägliche Aufnahme liegt zwischen 60 und 150 μg . Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit dem Urin, wenngleich auch die Abgabe mit den Faeces und andere Möglichkeiten eine Rolle spielen. Chronische Selenintoxikationen durch regional hohen Selengehalt des Bodens sind heute selten geworden, da sicher kaum jemand in der zivilisierten Welt ausschließlich von selbst gewonnenen Lebensmitteln lebt. Hohe Selenzufuhr über längere Zeit während der Zahnentwicklung führt zu einem Anstieg der Kariesmorbidität.

Industrielle Selenintoxikationen dürften kaum vorkommen; zudem sind sie medizinisch nicht als schwerwiegend zu werten. Die Todesursachenstatistik selenexponierter Personen unterscheidet sich nicht von der unbelasteter Menschen. Wie aus den Betrachtungen der Urinausscheidung hervorgeht, gilt für Selen sicherlich das Homöostaseprinzip. Wenn auch Selen für einige Pflanzen und Tiere essentiell ist (284), ist eine biologische Wirkung beim Menschen bisher nicht bekannt, obwohl die Zusammenhänge mit dem Kwashiorkor gewisse Hinweise geben könnten.

T E L L U R

Tellur, Atomgewicht 127,60 - Ordnungszahl 52, gilt als Nichtmetall, steht aber auf der Grenze zwischen den Metallen und Nichtmetallen und wird deshalb am besten als Metalloid bezeichnet. Sein chemisches Verhalten ähnelt sehr dem von Schwefel und Selen. Hochreines Tellur und einige Telluride werden für thermoelektrische Geräte und in der Halbleitertechnik, außerdem für Kabelmäntel verwandt. Innerhalb der Erdkruste rangiert es an 75. Stelle in der Häufigkeitsskala der Elemente (0,0002 ug/g) (177).

Tellur im Wasser

SCHROEDER et al. (261) konnten bei der Untersuchung von Wasser aus allgemeinen Wasserversorgungsanlagen kein Tellur nachweisen.

Tellur in der Nahrung

Tabelle 27 gibt Aufschluß über den Tellurgehalt

TABELLE 27: Tellurgehalt verschiedener Nahrungs-
mittel (ug Te/g Frischgewicht)

Meeresprodukte

Austern, frisch	2,25
Austern, gefroren	1,82
Muscheln	0
Hummer	0
Shrimps	0,61
Schillerlocke	0

Fleisch

Rinderleber	0
Rinderniere	0
Schweinelende	0
Schweineleber	0
Lammkotelett	0
Hühnerbein	0
Hühnerflügel	0
Aspik	4,18

Milchprodukte

Milch, homogenisiert	0,93
Milch, trocken, fettarm	0
Butter	8,2
Ei	0
Eiweiß	0
Eigelb	0
Eiscreme, Vanille	0

Gewürze, Konfitüren und sonstiges

Zucker, Raffinade	1,07
Zuckerrübensirup	2,35
Honig	0,11
Seesalz	46,80
Kümmel	1,1
Gewürznelken	5,72
Chillipuder	0
Paprika	0
Zimt	6,18
Ingwer, getrocknet	17,2
Senfkörner, gemahlen	0
Hefe	9,63
Backpulver	36,20
Schokolade	4,47

Getreide/Cerealien

Weizen, Saat	1,06
Weizen	4,00
Weißbrot	0,28
Mehl für alle Zwecke	1,82
Roggensaat	4,81
Gerste	0,82
Hafer	0
Cornflakes	0
Reis (Japan), unpoliert	0
Eiernudeln	5,44

Obst und Gemüse

Erbsen, grün	0,92
Bohnen	0
Blumenkohl	0
Spinat	2,12
Spargel	0,04
Rote Beete	1,30
Pilze	1,97
Auberginen	2,53

Fette und Öle; Nüsse

Margarine	2,16
Maisöl	1,93
Erdnußöl	1,85
Schweineschmalz	1,70
Sonnenblumenöl	0,90
Baumwollöl	2,19
Walnüsse	2,34
Mandeln	5,72
Erdnüsse	1,95
Haselnüsse	5,47
Pekanüsse	4,27

Getränke

Tee, schwarz	0
Tee, grün	0
Pulverttee	14,4
Kaffee, gemahlen	3,32
Pulverkaffee	4,7
Orangensaft, aus Dose	0,43
Grapefruitsaft	1,01
Bier, aus Dose	0,55

verschiedener Nahrungsmittel (261). Wie man sieht enthalten Seesalz, Ingwer, Backpulver, Öle und Nüsse viel Tellur; Fleisch und Milchprodukte sind dagegen arm an diesem Element. Tabelle 28 gibt einen Überblick über die in verschiedenen menschlichen Organen gemessenen Tellurkonzentrationen (233; 261).

Insgesamt enthält der menschliche Organismus etwa 600 mg Tellur, wovon die allergrößte Menge auf das Skelett entfällt (90 %), dagegen nur geringe Anteile auf die Muskulatur (3 %), die Leber (1,2 %), und das Fettgewebe (3 %). Nach Eisen, Zink und Rubidium steht Tellur so an vierter Stelle der Häufigkeitsskala der im Körper vertretenen Spurenelemente. Tellur kommt in doppelt so großer Menge wie Zirkonium, vier mal häufiger als Strontium, sechs mal häufiger als Kupfer, 30 mal häufiger als Mangan und 100 mal häufiger als Chrom vor (261).

Telluraufnahme und -ausscheidung

Die Telluraufnahme verteilt sich nach dem Speiseplanmuster einer Großküche (s. bei Zirkonium) folgendermaßen auf die drei Hauptmahlzeiten (Frischgewicht):

	<u>Gewicht (g)</u>	<u>Tellur (ug/g)</u>	<u>insges. (ug)</u>
Frühstück	519	0,66	343
Mittagessen	518	0,39	202
Abendessen	<u>660</u>	<u>0,28</u>	<u>185</u>
insgesamt	1697	durchschn. 0,44	730

Nach BOWEN (26) nimmt ein 70 kg schwerer Mensch bei einem Nahrungs-Trockengewicht von 750 g/Tag ca. 0,02 mg Te^{VI} auf.

TABELLE 28: Tellur-Organkonzentrationen und
-organgehalte (ug/g Frischgewicht
bzw. mg)

	<u>ug/g Frischgewicht</u>	<u>Organgehalt(mg)</u>
Fettgewebe (geschätzt)	1,80	18,0
Muskulatur	0,63	18,90
Diaphragma	0,35	0,04
Dünndarm	0,50	} 1,0
Magen	0,31	
Gehirn	1,88	2,82
Herz	0,83	0,25
Aorta	0	0
Knochen	77,0	539,0
Ovar	0,14	0,01
Pankreas	1,06	0,08
Milz	1,86	0,28
Leber	8,27	14,06
Lunge	0,12	0,12
Niere	0,57	0,17
Hoden	0,38	0,02

Die zugeführte Menge Tellur entspricht größenordnungsmäßig etwa 0,1 % des gesamten Tellurgehalts des Körpers.

Na-Tellurit wird ziemlich gut aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert (25 - 50 %) und hauptsächlich mit dem Stuhl ausgeschieden (29; 70). Diese teilweise im Tierversuch gewonnene Feststellung konnten SCHROEDER et al. (261) nicht bestätigen, sie fanden überhaupt keine Ausscheidung mit dem Stuhl und vermuteten deshalb, daß das mit der Nahrung angebotene Tellur in einer gut löslichen Form vorliegt. Die schnelle Ausscheidung von angebotenen Tellur mit dem Urin spricht ebenfalls dafür. Tellurit wird dagegen wahrscheinlich nur gering oder gar nicht resorbiert, denn dann müßte jedermann wegen der Methylierung und Reduzierung zu Tellurid den typischen Geruch in der Atemluft haben (s.u.); außerdem ist das im Gewebe gespeicherte Tellur weder methyliert noch reduziert. Danach ist es wahrscheinlich, daß das Tellur in der Nahrung entweder als Tellurat oder als stabiler organischer Tellurid-Komplex vorliegt, der nicht der Methylierung unterzogen wird.

Die Tellur-Urinkonzentrationen stimmen in etwa mit den Blutkonzentrationen überein. Je nach Anteil pflanzlicher Bestandteile in der Nahrung werden täglich unter Zugrundelegung einer Tellurmenge pro Liter von 260 - 1090 ug ca. 630 ug mit dem Urin eliminiert.

Nach SCHROEDER et al. (261) besteht folgende Tagesbilanz:

<u>Aufnahme (ug)</u>		<u>Ausscheidung (ug)</u>	
Nahrung	730	Stuhl	60 ?
Wasser	0	Urin	630 $\pm$
Luft	0	Retention	40 ?
730		730	

Toxikologie

Arbeiter, die Kontakt mit Tellurschlamm bei der elektrolytischen Gewinnung von Schwermetallen aus den verschiedensten Erzen haben, bekommen langsam in ihrer Atemluft, dem Schweiß und Urin knoblauchartigen Geruch (29). Lösliche Tellurite werden nach Resorption zu Telluriden reduziert und methyliert. Die Verdunstung von solchem Dimethyl-Tellurid (einer flüchtigen Verbindung) ist für den typischen Geruch verantwortlich (42). Schon Mengen in der Größenordnung von 1 - 50 µg Tellur in Form von Na-Tellurit führen innerhalb einer halben Stunde nach oraler Zufuhr zu dem typischen Knoblauchgeruch in der Ausatemluft (69).

Therapeutisch hatte K-Tellurit einmal eine Rolle wegen seines antihydrotischen Effekts gespielt; der typische Geruch tritt hierbei erst nach längerer Zufuhr auf. Die für eine Wirkung erforderlichen Dosen sind jedoch tausendfach größer als bei Na-Tellurit (322). Über die eigentliche Toxizität von Tellur für den Menschen liegen bisher keine zuverlässigen Untersuchungen vor. Ratten, die man mit großen Dosen (375 - 1500 µg/g) Tellur-Dioxid fütterte, zeigten Wachstumshemmung, Oligurie, Nieren- und Lebernekrosen bei einer allgemein hohen Mortalität (70). Diese Dosen lagen jedoch weit über der üblichen täglichen Telluraufnahme durch die Nahrung.

Nach BOWEN (26) sind Gaben von über 2000 mg/Tag letal. Elementares Tellur ist allerdings nur wenig toxisch (29; 42).

Zusammenfassung

Tellur zählt zu den auf der Erde selten vorkommenden Elementen. Im Vergleich zu anderen Spurenelementen enthalten Nahrungsmittel mittlere Mengen.

Auffällig sind die hohen Konzentrationen in pflanzlichen Produkten und Ölen. Unverhältnismäßig große Mengen in Produkten, deren Herstellung komplizierte Verfahren erfordert, sind wohl auf nachträgliche "Verunreinigung" zurückzuführen. Knochen- und Lebergewebe weisen die höchsten Tellurkonzentrationen im Organismus auf; das Skelett stellt den größten Pool dar. Mit einem Körpergehalt von ca. 600 mg steht Tellur in der Häufigkeitsskala der im Körper vorhandenen Spurenelemente weit vorn. Der Tagesumsatz liegt bei 700 µg; wahrscheinlich wird Tellur überwiegend mit dem Urin ausgeschieden. Eine Aussage, ob Tellur mit zunehmendem Lebensalter kumuliert, ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich. Biologische Wirkungen sind bisher nicht bekannt, ebenso wenig die toxische Grenze. Die Letalitätsdosis soll bei 2000 mg Te/Tag liegen.

P O L O N I U M

Polonium - Ordnungszahl 84 - tritt in Form von etwa 27 radioaktiven Isotopen auf, wovon das wichtigste Po-210 ist. Polonium ist ein silberweiß glänzendes Metall, das etwa so edel wie Silber ist. Die chemischen Eigenschaften ähneln sehr stark denen von Tellur. In seinen Verbindungen kommt Polonium hauptsächlich 2- und 4-wertig vor.

Die Erdkruste enthält im Durchschnitt $2,1 \times 10^{-14}$ g Polonium, womit es an 87. Stelle der hier vorkommenden Elemente steht. Durch die Bestrahlung von Bi-209 mit Neutronen entsteht als Folgeprodukt das Poloniumisotop Po-210, das jedoch nur für wissenschaftliche Zwecke verwendet wird. Daneben entsteht dieses Isotop auch noch in geringeren Mengen in der Atmosphäre und wird deshalb zum Fallout gerechnet. Sinnvollerweise gibt man bei Polonium die Aktivität/Menge anstatt Konzentrationen an.

Polonium in Wasser und Luft

Letztlich stammt fast alles vom Menschen aufgenommene Polonium aus Pflanzen, für die nach HILL (131) der Regen die einzige Quelle für dieses Nuklid darstellt. In mittleren Breiten der nördlichen Hemisphäre (164) ist die mittlere spezifische Po-210 Aktivität im Niederschlag 0,2 - 0,4 pCi/Liter. GLÖBEL et al. (97) folgern aus ihren Untersuchungen, daß zusätzlich zum Regen noch Polonium aus dem Boden in die Pflanzen gelangen muß und nicht allein aus dem Niederschlag an die oberflächlichen Pflanzenteile adsorbiert wird.

Polonium in der Nahrung

HILL (132) und GLÖBEL et al. (97) haben den Poloniumgehalt von Nahrungsmitteln und die tägliche Poloniumaufnahme mit diesen ermittelt (Tabelle 29).

Diese Daten sind Mittelwerte, so daß die bei den einzelnen Proben gefundenen u.U. erheblich davon abweichen können. Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß Bier, Wein und Trinkwasser gegenüber Milch und den festen Nahrungsmitteln vernachlässigt werden können.

Polonium im Tabak und Zigarettenrauch

Beachtliche Mengen Polonium finden sich in Zigaretten, wobei das Herkunftsland des Tabaks kaum eine Rolle spielt. Wegen der hohen Flüchtigkeit gelangt ein beträchtlicher Anteil der im Tabak enthaltenen Poloniumaktivität in den Rauch (228). HILL (132) hat die Polonium-210-Aktivitäten in Zigaretten-Tabaken verschiedener Anbaugebiete gemessen:

TABELLE 29: Polonium in Nahrungsmitteln und
tägliche Poloniumaufnahme

<u>Nahrungsmittel</u> (g täglich)		<u>durchschn.Gehalt</u> <u>an Po-210</u> (pCi/g Frischgew.)	<u>tägl.aufgenommene</u> <u>Po-210 Aktivität</u> (pCi)
Salat	10	0,04	0,4
Spinat	3	0,03	0,09
Bohnen	7	0,02	0,14
Eier	0,5	0,5/Stck.	0,25
Erbsen	1	0,02	0,02
Kartoffeln	200	0,001	0,2
Reis	4	0,003	0,012
Kohl	16	0,07	1,12
Mehl	27	0,01	0,27
Brot	160	0,0025	0,4
Zucker	40	0,002	0,08
Honig	1,6	0,0018	0,0029
Öl	5	0,002	0,01
Rinderniere	2	0,2	0,4
Schweine- niere	2	0,1	0,2
Rindfleisch	11	0,02	0,22
Schweine- fleisch	11	0,01	0,11
Kalbfleisch	1	0,01	0,01
Fisch	11	0,04	0,44
Milch (250 ml)		0,0005	0,125
Wein (16 ml)		0,00055/ml	0,0088
Bier (85 ml)		0,0004/l	0,0034
Trinkwasser (1500ml)		0,0028/l	0,0042

<u>Tabakherkunft</u>	<u>durchschn. Po-210-Aktivität</u> (pCi/kg)
U S A	510
Mittel- u. Südamerika	670
Rhodesien	650
Australien	640
Indien/Pakistan	410
Türkei/Griechenland	240

HILL (132) hat auch den Weg des in einer Zigarette vorhandenen Poloniums verfolgt (die Experimente wurden mit einer standardisierten "Rauchmaschine" durchgeführt). Bei einem Gehalt von $0,49 \pm 0,07$ pCi pro Zigarette konnten im Hauptstrom $0,05$ pCi pro Zigarette ermittelt werden. Die spezifische Po-210 alpha-Radioaktivität liegt somit in kondensiertem Rauch bei 2 pCi/g. Diese Ergebnisse stimmen ziemlich gut mit den von RADFORD und HUNT (228) ermittelten überein. Die Strahlendosis auf der Oberfläche eines über 100 u dicken Cambridge-Filterplättchens würde ungefähr $0,1$ rad/Jahr betragen, so daß man verhältnismäßig hohe Dosen durch Akkumulation von Rauchpartikeln in der Lunge erwarten kann.

Polonium im menschlichen Organismus

Die Annahme liegt nahe, daß Polonium-210 und Blei-210 als langlebige Folgeprodukte von Ra-226 in ähnlichen Aktivitäten wie dieses auftreten. Beide Nuklide wurden im menschlichen Körper nachgewiesen und ihre Konzentration bestimmt. Beim Vergleich der gemessenen Ra-226- und Pb-210-Konzentrationen im Skelett läßt sich ersehen, daß dort das Verhältnis Ra:Pb im Mittel $0,1$ ist, woraus sich folgern läßt, daß Pb-210 unabhängig von Ra-226 in den menschlichen Organismus gelangt (vorausgesetzt,

daß sich für diese beiden Isotope ein Fließgleichgewicht Aufnahme/Ausscheidung einstellt). Auf die Gesamtdosis der natürlichen Strahleneinwirkung bezogen, entfallen davon 20 % (mindestens) auf die Strahlung von Pb-210, welches mit seinem Folgeprodukt Po-210 im Gleichgewicht steht (136). Nach HOLTZMANN (136) sind Trinkwasser, feste Nahrungsmittel und Luft die Hauptquellen für Pb-210 und Po-210 im Menschen, während nach GLÖBEL et al. (97) das Trinkwasser kaum eine Rolle dabei spielen soll. Der Mittelwert der täglichen Po-210 Aktivitätsaufnahme ist nach GLÖBEL et al. (97) 4,65 pCi. Dieser errechnete Wert wurde durch die Kontrolle der Ausscheidung des Isotops bei einer Einzelperson überprüft. Während die Urinausscheidung nur wenig für die Eliminierung von Po-210 beitrug, entfiel der Hauptanteil der Ausscheidung auf den Stuhl. Die so ermittelten Daten ergeben eine Bestätigung des Mittelwertes der täglichen Aufnahme und zeigen zugleich, daß für Polonium das Homöostaseprinzip gilt.

Aufnahme	4,65	pCi/Tag
Urinausscheidung	0,3	pCi/Tag
Stuhlausscheidung	1,7 - 6,4	pCi/Tag (133)
	1,1 - 9,5	pCi/Tag (97)
	1,8	pCi/Tag (136)

HILL (132), STAHLHOFEN (298), BERETTA (15) und BLANCHARD (19) haben Polonium-Gewebskonzentrationen im Menschen gemessen. Im folgenden sind die Ergebnisse von BERETTA (BE) und BLANCHARD (BL) zusammengestellt (pCi/kg Frischgewicht):

	<u>Nicht raucher</u>			<u>Raucher</u>	
	(BL)	(BL)	(BE)	(BL)	(BE)
Leber	14,5 $\pm$ 2,0	12 $\pm$ 4	12,0 10,0	17 $\pm$ 2	13,0 12,0
Niere	13,3 $\pm$ 2,2	10 $\pm$ 3	6,0 6,0	13 $\pm$ 4	8,0 8,0
Lunge	5,1 $\pm$ 1,4	3,2 $\pm$ 0,7	2,0 3,0	10 $\pm$ 1	4,0 4,0
Herz	0,5 $\pm$ 0,1		1,0 3,0		2,0 4,0
Milz	3,5 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,5		3,9 $\pm$ 0,5	
Pankreas	2,9 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,4		3,2 $\pm$ 0,4	
Gonaden	6,9 $\pm$ 1,0				
Schild- drüse	5,4 $\pm$ 1,6				

Anm.: Bei den Werten von BERETTA bezieht sich der obere auf Männer, der untere auf Frauen.

Nach BLANCHARD (19) liegen die Gewebskonzentrationen der Altersgruppe 20 - 50 Jahre am höchsten, was seine Begründung darin finden mag, daß in diesen Lebensjahren am meisten geraucht wird. Auffällige Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestehen offensichtlich nicht. Der Poloniumgehalt der Leber und Niere schwankt zwar, doch sind die Konzentrationen in diesen Organen am höchsten. Gonaden, Lunge und Schilddrüse weisen mittlere Werte auf, während Milz, Pankreas und Herz die geringsten Po-210-Konzentrationen zeigen. Die Anreicherung in den Gonaden

mit ihren möglichen genetischen Folgen könnte ein kritischer Punkt der Poloniumkonzentrierung im Körper sein. Im Gegensatz zu der geringen Zahl der Literaturangaben über den Poloniumgehalt des Gesamtorganismus gibt es viele Untersuchungen über das Skelett (20; 106; 136). Besonders ausführlich ist die Arbeit von HOLTZMANN (136), aus der zu entnehmen ist, daß die durchschnittliche Poloniumkonzentration für den veraschten Knochen bei 0,15 pCi/g liegt. Diese Angabe beweist, daß der größte Teil des Körper-Poloniums im Skelett abgelagert wird. Unter Berücksichtigung der Verteilung in einem "Standardmenschen" (233) entsprechen die oben angeführten Organe etwa 56 % der Weichteilmasse des gesamten Körpers; sie enthalten nur ca. 16 % der von HOLTZMANN (136) angegebenen durchschnittlichen Skelett-Poloniummenge. Dieser Wert ist etwas niedriger als der von STAHLHOFEN (298) angeführte, was allerdings daran liegen mag, daß bei den obigen Werten die Muskelkonzentration mit 0,5 pCi/kg etwas niedriger angesetzt ist. Um die absorbierte Dosis von diesen Po-210 Gewebkonzentrationen abschätzen zu können, muß man von zwei Voraussetzungen ausgehen. Obwohl Po-210 eine ungleichmäßige Verteilung im Körper besitzt (298; 132), ist einerseits anzunehmen, daß die Verteilung wenigstens innerhalb eines Organs gleichmäßig ist, und daß andererseits die relative biologische Wirksamkeit der Po-210 alpha-Teilchen 10 sei, wenn auch niedrigere Zahlen für Radium-Zerfallsprodukte angegeben werden (147) und andere Autoren Vermutungen anstellten, wonach die RBW-Werte für hochenergiereichen Strahlendurchgang bei niedrigen Dosen sehr groß werden können (12; 65; 201).

In Übereinstimmung damit haben STANNARD und CASSARETT (299) berichtet, daß die lebensverkürzende Wirkung bei der Ratte erheblich größer ist, als durch die angewandte Dosis des niederenergetischen

Strahlendurchgangs erklärt werden kann.

In Ermangelung besserer Information werden deshalb die beiden obigen Prämissen gemacht und die Dosis in mrem/Jahr-numerisch gleich der Konzentration von Po-210 (pCi/kg) gesetzt - berechnet. Folglich läßt sich die Dosis, die ins Gewebe abgestrahlt wird, aus der Aufstellung über die Organkonzentrationen ablesen. Die gleichzeitig auftretenden Strahlendosen von Pb-210 und Bi-210 können wegen ihres geringen Wertes im Vergleich zu der von Po-210 vernachlässigt werden (19).

Die größten Weichteil-Dosen finden sich somit in Leber und Niere, gefolgt von Gonaden und Lunge. Man darf jedoch nicht vergessen, daß es sich dabei um Durchschnittsangaben handelt. Über die Existenz von trägerfreiem Polonium-210 wurde von HILL (132) sowie OSBORNE (214) berichtet. Das Verhältnis Po-210/Pb-210 schwankt um 1 (19) bei den verschiedenen Geweben. Der größte Wert für trägerfreies Po-210 scheint in der Niere vorzuliegen, für welche das durchschnittliche Verhältnis mit 3 gemessen wurde. Mit Ausnahme der Niere und vielleicht noch der Leber kann also vermutet werden, daß Po-210 in den Weichgeweben mit seinem langlebigen Mutterelement Pb-210 als Träger angetroffen wird. Die folgende Aufstellung gibt die beobachteten durchschnittlichen Po-210/Pb-210 Verhältniszahlen für vier Gewebe wieder; sie sind den F-Werten gegenübergestellt, die vom Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation (233) als das Verhältnis der zur Zeit erfolgten Zerfallsakte pro Zeiteinheit der Tochteratome zur Zahl der Zerfallsakte pro Zeiteinheit der Mutteratome in einem Gewebe. In unserem Fall ist Po-210 das Tochteratom des Mutteratoms Pb-210.

<u>Organ/Gewebe</u>	<u>Po-210/Pb-210</u>	
	<u>F-Werte (233)</u>	<u>nach BLANCHARD (19)</u>
Lunge	0,44	0,88
Niere	0,18	2,9
Leber	0,18	1,8
Knochen	0,10	1,0 - 0,8

Die von BLANCHARD (19) gefundenen Werte liegen, von der Lunge einmal angesehen, um den Faktor 10 und mehr höher als die ICRP-Werte (233). Die auf deren Basis berechneten Dosiswerte für die Pb-Po-Zerfallsreihe wären somit größer. Eine Überprüfung der ICRP-Werte wird deshalb von BLANCHARD empfohlen.

Die Quelle für den Po-210-Überschuß ist noch fraglich. Das Po-210 in den Weichgeweben ist - einschließlich des trägerfreien Poloniums - zweifellos das Ergebnis eines Rückverteilungsvorgangs (Ausschwemmung von zuvor im Skelett gespeichertem Pb und Po) (137).

Wenn überhaupt, so enthalten nur wenige der normalerweise konsumierten Lebensmittel hohe Po-210-Konzentrationen oder große Relationen Pb/Po. Nach HILL (132) kommen hierfür Lammniere, Caribou- und Rentiermuskulatur sowie einige Schellfischarten in Betracht. Trägerfreies Po-210 wird jedoch auch in Bevölkerungen gefunden, auf deren Speisezetteln keines dieser Nahrungsmittel erscheint. In unseren Breiten dürfte relativ viel Polonium mit grünem Blattgemüse zugeführt werden, für das das Pb/Po-Verhältnis auf unter 1 geschätzt wird (131). Es ist deshalb schwierig, die Po-Weichgewebkonzentrationen mit der täglichen Aufnahme dieses Isotops in Beziehung zu bringen und mit Hilfe der ICRP Daten zu erklären.

Nimmt man nach HOLTZMANN (136) eine tägliche Poloniumaufnahme von 2 pCi an (für den "normalen Menschen"), und setzt ferner voraus, daß etwa 6 % des

zugeführten Poloniums resorbiert werden, so werden der Niere nur etwa 0,008 pCi/Tag zugeführt, wenn 7 % der resorbierten Menge in die Niere gelangen (233). Wird nun die effektive Halbwertszeit von Po-210 in der Niere mit 46 Tagen angesetzt (233), kann es durch Nahrungspolonium nur zu Konzentrationen bis 0,56 pCi in der Niere kommen. Setzt man diesen Überlegungen die von BLANCHARD (19) angegebenen Organkonzentrationen entgegen, so würde sich für eine 300 g schwere Niere eine Belastung von 3,4 pCi ergeben, wovon nur 16 % mit der täglichen Nahrungsaufnahme zu erklären sind. Entsprechende Berechnungen für das Lebergewicht würden ergeben, daß die durch die tägliche Nahrungsaufnahme bedingte Belastung nur 4 % der gesamten Leberbelastung ausmacht. Aus all diesen Betrachtungen geht hervor, daß entweder die Rückverteilung von Po-210 am meisten zur Poloniumkonzentration in den Weichgeweben beiträgt - oder daß die mit der täglichen Nahrung zugeführten Mengen nicht stimmen; weiterhin ist möglich, daß die ICRP-Daten Fehler enthalten. Unter deren Zugrundelegung ist es wahrscheinlich, daß bei "normal" exponierten Bevölkerungsschichten die Nahrung die größte Poloniumquelle darstellt.

Die hohen Po-210 Konzentrationen und das große Po-210/Pb-210 Verhältnis in Caribou-Fleisch sowie die hohen Gewebskonzentrationen von Polonium bei Menschen, die dieses Fleisch verzehren, legen jedoch nahe, daß die tägliche Nahrungszufuhr mehr zur Po-Konzentration in den Weichgeweben beiträgt, als dies aufgrund der Daten der ICRP berechenbar ist (14; 134). Solange nicht bessere Angaben über Polonium in der Nahrung und der Weg von Polonium durch den Körper bekannt sind, wird jeder Überlegung stets Ungenauigkeit anhaften.

Polonium bei Rauchern

RADFORD und HUNT (228) waren die ersten, die über Zigarettenrauch als eine mögliche Quelle für Po-210 im Menschen berichtet haben. Um den Einfluß des Zigarettenrauchens auf die Poloniumkonzentrationen im Gewebe zu erkennen, wurden die von BLANCHARD (19) sowie BERETTA und FERRI (15) gewonnenen Ergebnisse z.T. nach Rauchern und Nichtrauchern getrennt angegeben. Besonders auffällig sind die von BLANCHARD für die Lunge gefundenen Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen, die sich im Gegensatz zu den Differenzen in anderen Organen als signifikant erwiesen. Danach ist die durchschnittliche Polonium-210-Konzentration bei Rauchern etwa dreimal größer als bei Nichtrauchern, was HILL (132) bestätigte.

Zusammenfassend läßt sich über Polonium sagen, daß es trotz seiner Entdeckung vor schon 60 Jahren erst in letzter Zeit beachtet worden ist. Allgemein wird Po-210 mit Ra-226, Pu-239 und Sr-90 in die Gruppe der "sehr gefährlichen" Gruppe strahlender Materialien eingestuft, wovon Polonium für die Bevölkerung vom Gesichtspunkt der Strahlenexposition am wichtigsten ist. Nach STANNARD und CASARETT (299) ist Po-210 im Tierversuch fünf mal so wirksam für die Verkürzung des Lebensalters als Ra-226. Vor diesem Hintergrund sollte man die weiteren Erkenntnisse über die Bedeutung von Polonium für den Menschen sehen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Mit den Worten von WEIS (342) sei nochmals betont, daß die in dieser Arbeit angeführten Daten nicht zu dem apodiktischen Schluß berechtigen, die meisten Spurenelemente seien für den menschlichen Organismus entbehrlich. Vielleicht ist es nur die bisher ungenügende Beschäftigung mit Spurenstoffen, die die meisten der hier besprochenen Elemente unbedeutend erscheinen läßt. Es ist deshalb fraglich, ob die folgende Aufstellung der tatsächlichen Situation gerecht wird.

	<u>physiolog.Bedeutung</u>	<u>Mangelercheinungen</u>
Titan	nicht nachgewiesen	nicht bekannt
Zirkonium	nicht nachgewiesen	nicht bekannt
Vanadium	nicht nachgewiesen	nicht bekannt
Niob	nicht nachgewiesen	nicht bekannt
Chrom	fraglich essentiell	Störungen des Glucose- und Lipidstoffwechsels
Molybdän	fraglich essentiell	Nierenkonkremente
Mangan	fraglich essentiell	nicht bekannt
Kobalt	essentiell	Vitamin B ₁₂ -Mangel
Nickel	nicht nachgewiesen	nicht bekannt
Arsen	nicht nachgewiesen	nicht bekannt
Selen	fraglich essentiell	nicht bekannt
Tellur	nicht nachgewiesen	nicht bekannt
Polonium	nicht nachgewiesen	nicht bekannt

Um über die Notwendigkeit der Zufuhr und deren Größe ein exaktes Bild zu bekommen, müßte man unter verschiedenartigen Bedingungen langjährige Bilanzierungsversuche anstellen, was jedoch mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden bei den meisten Spurenelementen noch nicht möglich ist. Schon der routinemäßige quantitative Nachweis geringster Mengen und die Herstellung einer von dem zu prüfenden Spurenelement freien Kost bereitet fast stets unüberwind-

bare Schwierigkeiten.

Die in dieser Arbeit zusammengestellten Angaben über die Spurenelementaufnahme des Menschen beziehen sich fast durchweg auf Personen, die eine europäische oder nordamerikanische Mischkost zu sich nehmen. Unter dieser Einschränkung führt keines der hier diskutierten Elemente - bei einem um 750 g liegenden täglichen Trockennahrungsgewicht - zu Mangelercheinungen oder chronischen Intoxikationen; auch bei erheblichen Abweichungen von der Kostform und der Nahrungsmenge entstehen fast nie augenscheinliche Symptome. Die Spurenstoffzufuhr mit der Atemluft und dem Trinkwasser tritt im Vergleich zur Aufnahme mit der Nahrung - wie die folgende Aufstellung von teilweise allerdings nur geschätzten Werten (ug/Tag) zeigt - ganz in den Hintergrund.

	<u>in der Nahrung</u> (750 g trocken)	<u>im Trinkwasser</u> (3 Liter)	<u>in der Luft</u> 15 m
--	--	------------------------------------	----------------------------

Titan	300	?	1
Zirkonium	3500	650	?
Vanadium	2000	1	1
Niob	600	20	?
Chrom	100	1 - 20	0,01 - 0,1
Molybdän	330	0,3 - 3,0	0,05 - 0,1
Mangan	300	0,02	0,15 - 1,5
Kobalt	300	25	0,015 - 0,15
Nickel	450	35	0,7
Arsen	900	10	0,15 - 1,6
Selen	100	5	< 1
Tellur	730	?	?
Polonium	4,6 pCi	0,01 pCi	?

Im Zusammenhang mit der hygienischen Bedeutung eines Elements interessieren auch Zustände, die bei besonders exponierten Personen durch chronisch überhöhte Zufuhr entstehen können; außerdem gibt es

Krankheitszustände, die mit einem alterierten Spurenelementhaushalt einhergehen, was in einer Zusammenstellung noch einmal verdeutlicht werden soll.

		Spurenelementkonzentration im Körper bzw. Organ	
Element	chron. Toxizität	erhöht bei	erniedrigt bei
Titan	unbekannt	keiner Krankheit	
Zirkonium	unbekannt	keiner Krankheit	
Vanadium	gering: Irritation des Nervensystems; Leberschädigung	Lungen-Ca	Ø Krankheit
Chrom	deutlich: Lungen-Ca; Entzündungen der oberen Luftwege; Ekzeme	Ø Krankheit	Arteriosklerose subklin. Diabetes Gravidität
Molybdän	unbekannt	Ø Krankheit	Xanthinsteinen Lungen-Ca Karies Diabetes Nephrose Leberzirrhose
Mangan	deutlich: neuro- log. Symptomatik; Anfälligkeit für Atemwegsinfekte	mult. Skler. Lebermetast.	Arteriosklerose Diabetes Lungen-Ca Leberzirrhose Lupus ery.
Kobalt	gering: neurolog. Symptomatik; Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut	Arterioskler. Myocardose	Vit. B ₁₂ -Mangel Lungen-Ca
Nickel	deutlich: Lungen-Ca Dermatitis	Myocardin- farkt (i. S.)	Ø Krankheit
Arsen	deutlich: Poly- neuritis; Hyper- keratose; Karzi- nome der Haut und des Respi- rat.-Trakts	Ø Krankheit	Myocardinfarkt Lungen-Ca
Selen	gering: Dermati- tis; Arthritis; Karies; Magen/ Darm-Störung	Ø Krankheit	Kwashiorkor

Tellur	unbekannt	keiner Krankheit
Polonium	unbekannt	keiner Krankheit

Insgesamt scheint die Bedeutung der Spurenelemente der Gruppen IVb- VIII des periodischen Systems nicht übermäßig groß zu sein, insbesondere zeigt sich, daß der Ausdruck "Spurenelement" keine Aussage über die Funktion beinhaltet. Durch das Studium der Analysen von Nahrungsmitteln, Gewebeproben und Ausscheidungen konnten die entscheidenden Stellen der Spurenelementbelastung dargestellt werden; durch die Betrachtung außergewöhnlicher Expositionsmöglichkeiten ließen sich schließlich die toxikologischen Aspekte von der reinen "hygienischen" Bedeutung der Spurenstoffe abgrenzen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Air quality data from the
National Air Sampling
Networks and contributing
state and local networks (1964-65).
Cincinnati, Ohio 1966

- 2) ALLAWAY, W.H. The invironmental background
CARY, E.E. of selenium - deficiency
diseases.
Feedstuffs 38, 62 (1966)

- 3) ALLAWAY, W.H. Selenium, molybdenum and
KUBOTA, J. vanadium in human blood.
LOSEE, F. Arch. environm.Hlth. 16, 342
ROTH, M. (1968)

- 4) ALLAWAY, W.H. Control of the environmental
levels of selenium.
In : Trace substances in
environmental health, Bd.2, S.181
Herausg. : D.D.HEMPHILL
Columbia, Mo. 1969

- 5) AMDUR, M.O. The lipotropic action of
NORRIS, L.C. manganese.
HEUSER, G.F. J. biol. Chem. 164, 783 (1964)

- 6) ANDERSON, R.J. Dental caries prevention in
relation to trace elements.
Brit. dent. J. 120, 271 (1966)

- 7) ATHANASSIADIS, Y.C. Air pollution aspects of
vanadium and its compounds
(technical report).
Bethesda,Md. 1969

- 8) BAADER, E.W. Manganvergiftung.In : Handbuch
der Arbeitsmedizin, Bd. 2, 1
S. 232
Herausg. : E.W.BAADER
Berlin, München, Wien 1961

- 9) BAETJER, A.M. Distribution and retention of
DAMRON, C. chromium in man and animals.
BUDACZ, V. AMA Arch. industr. Hlth. 20,
136 (1959)

- 10) BAILLAR, J.C. jr The chemistry of the coordination compounds.
New York 1956

- 11) BALA, J.U. Trudy IV Vsesojuznogo S'ezda
Pathologoanatomov, 1965, Kisinev.
Moskau 1967

- 12) BATCHELOR, A.L.
 PHILLIPS, R.J.
 SEARLE, A.G. High effectiveness of chronic
neutron exposures for the
induction of specific locus
mutations in mice.
Nature (Lond.) 201, 207 (1964)

- 13) BATTISTONE, G.C.
 FELDMANN, M.H.
 REBA, R.C. The manganese content of human
enamel and dentine.
Arch. oral Biol. 12, 1115 (1967)

- 14) BEASLEY, T.W.
 PALMER, H.E. Lead - 210 and polonium -
210 in biological samples from
Alaska.
Science 152, 1062 (1966)

- 15) BERETTA, E.J.
 FERRI, E.S. Radionuclids in selected human
tissues.
Amer. industr. Hyg. Ass. J.
27, 438 (1966)

- 16) BERSIN, T. Biochemie der Mineral- und
Spurenelemente.
Frankfurt 1963

- 17) BEYER, G. Physiologie und Pathologie
des Molybdäns.
Med.Diss., Erlangen-Nürnberg 1968

- 18) BLACKLOCK, J.W.
 KENNAWAY, E.L.
 LEWIS, G.M.
 URQUHART, M.E. The carbon content of human
lungs and bronchial glands.
Brit. J. Cancer 8, 40 (1954)

- 19) BLANCHARD, R.L. Concentrations of Pb-210 in
human soft tissues.
Hlth. Phys. 13, 625 (1967)

- 20) BLANCHARD, R.L. Radioecological concentration
processes.
Oxford 1967

- 21) BLANQUET, P.
DERVILLEE, P.
SEGALIN, D.
DERVILLEE, E. Etude expérimentale de la localisation du cobalt-58 chez le rat. Arch. Mal. prof. 6, 235 (1965)
- 22) BONARD, E.C.
KOVALNIK, O. Intoxication aigue par vapeurs d'hydrogène sélénié. Praxis 47, 533 (1958)
- 23) BORG, D.C.
COTZIAS, G.C. Incorporation of manganese into erythrocytes as evidence for a manganese porphyrin in man. Nature (Lond.) 182, 1677 (1958)
- 24) BORG, D.C.
COTZIAS, G.C. Manganese metabolism in man: rapid exchange of Mn-56 with tissue as demonstrated by blood clearance and liver uptake. J.clin.Invest. 37, 1269 (1958)
- 25) BOWEN, H.J.M. The determination of gallium and molybdenum in biological material by activation analysis. Int.J.appl.Radiat. 5, 227 (1959)
- 26) BOWEN, H.J.M. Trace elements in biochemistry. London, New York 1966
- 27) BRAUN, V.W. Krebs an Haut und inneren Organen hervorgerufen durch Arsen. Dtsch. med. Wschr. 83, 870 (1958)
- 28) BRINTON, H.P.
FRASIER, E.S.
KOVEN, A.L. Morbidity and mortality experience among chromate workers. Publ.Hlth.Rep.(Wash.) 67, 835 (1952)
- 29) BROWNING, E. Toxicity of industrial metals. London 1961
- 30) BRUNE, D.
SAMSAHL, K.
WESTER, P.O. A comparison between the amounts of As, Au, Br, Cu, Fe, Mo, Se and Zn in normal and uraemic whole blood by means of neutron activation analysis. Clin.chim.Acta 13, 285 (1966)

- 31) BUESS, H. Erkrankungen durch Chrom und seine Verbindungen.
In: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Bd II, 1, S.276.
Herausg.: E.W. BAADER.
Berlin, München, Wien 1961
- 32) BURK, R.F. jr. Blood selenium levels and in vitro red blood cell uptake of ^{75}Se in kwashiorkor.
PEARSON, W.N.
WOOD, R.F.
VITERI, F. Amer.J.clin.Nutr.20, 723 (1967)
- 33) BUSCH, P.M. Vanadium - a materials survey.
Bureau of mines, IC 8060,
US Dept. of Interior 1961
- 34) BUTT, E.M. Trace metal patterns in disease states.
NUSBAUM, R.E. II.: Copper storage diseases with consideration of juvenile cirrhosis, Wilson's disease and hepatic copper of the newborn.
GILMOUR, T.C.
DI DIO, S.L. Amer.J.clin.Path. 30, 479 (1958)
- 35) BUTT, E.M. Trace metal patterns in disease states: hemochromatosis, Bantu siderosis and iron storage in Laennec's cirrhosis and alcoholism.
NUSBAUM, R.E. In: Metal binding in medicine, S. 43.
GILMOUR, T.C. Herausg.: M.J.SEVEN und L.A. JOHNSTONE. Philadelphia 1960
DI DIO, S.L.
- 36) BUTT, E.M. Trace metal levels in human serum and blood.
NUSBAUM, R.E. Arch.envirom.Hlth.8, 52 (1964)
GILMOUR, T.C.
DI DIO, S.L.
- 37) BUTTNER, W. Effects of some trace elements on fluoride retention and dental caries.
Arch.oral.Biol. 6, Suppl. 40 (1961)
- 38) CALMAN, C.D. Nickel sensivity in women.
Int.Arch.industr.Hlth. 11, 78 (1957)

- 39) CANAVAN, M.M.
COBB, S.
DRINKER, C.K. Chronic manganese poisoning
(report of a case - with autopsy)
Arch.Neurol.Psychiat.(Chicago)
32, 501 (1934)
- 40) CARTER, B.B.
KATTAB, A.
ABD-EL-HADI, K.
DAVIS, J.T.
EL CHOLMY, A.
PATHWARDHAN, V.N. Chromium (III) in hypoglycemia
and impaired glucose utilization
in kwashiorkor.
Amer.J.clin.Nutr. 21,195 (1968)
- 41) CASIROLA, G.
PETRONIO, L. Studio sulla fisiopathologia
del manganese.
II: Il comportamento del
manganese ematico e tissutale
in condizioni dietetiche
diverse.
Arch.Sci.biol. (Bologna)
42,572 (1958)
- 42) CERWENKA, E.A. jr.
COOPER, W.C. Toxicology of selenium and
tellurium and their compounds.
Arch.environm.Hlth.2,189 (1961)
- 43) CHAPPELL, J.B.
GREVILLE, G.D. Isolated mitochondria and
accumulation of divalent
metal ions.
Fed. Proc. 22,526 (1963)
- 44) CHRISTENSEN, H.N. The living cell as a metal-
binding agent.
Fed.Proc.20,II, Suppl. 10,87
(1961)
- 45) CHRISTIAN, G.D.
MICHAELIS, M. The selenium content of tissues
of the human eye.
Invest. Ophthal. 5,248 (1966)
- 46) CLUETT, M.L.
YOE, J.H. Spectrophotometric determination
of submicrogram amounts of
nickel in human blood.
Analyt. Chem. 29,1265 (1957)
- 47) COATES, E.O. jr.
WATSON, J.H.L. Diffuse intestinal lung
disease in tungsten carbide
workers.
Ann. intern.Med. 75,709 (1971)

- 48) COGBILL, E.C.
HOBBS, M.E. Transfer of metallic constituents of cigarettes to the mainstream smoke.
Tobacco Sci. 1, 68 (1957)
- 49) COLLINS, R.J.
FROMM, P.O.
COLLINGS, W.D. Chromium excretion in the dog.
Amer.J.Physiol.201, 795 (1961)
- 50) COMENS, P. Manganese depletion as an etiological factor in hydra-
lazine disease.
Amer.J.Med. 20, 944 (1956)
- 51) CONSOLAZIO, C.F.
NELSON, R.A.
MATOUSH, L.O.
HUGHES, R.C.
URONE, P. The trace mineral losses in sweat.
US Army med. Res. nutr. Lab.
Rep. No. 284 Washington 1964
- 52) COOPER, W.C. Selenium toxicity in man.
In: Selenium in biomedicine,
S. 185.
Herausg.: O.E. MUTH, J.E.
OLDFIELD, P.H. WESWIG.
Westport, Conn. 1967
- 53) COTZIAS, G.C.
BERTINCHAMPS, J. Transmanganin, the specific manganese - carrying protein of human plasma.
J. clin. Invest. 39, 979 (1960)
- 54) COTZIAS, G.C.
PAPAVASILIOU, P.S. State of binding of natural manganese in human cerebrospinal fluid, blood and plasma.
Nature (Lond.) 192, 823 (1962)
- 55) COTZIAS, G.C. Der Manganmetabolismus und seine Störungen.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med.
70, 327 (1964)
- 56) COTZIAS, G.C.
PAPAVASILIOU, P.S. Primordial homeostasis in a mammal as shown by the control of manganese.
Nature (Lond.) 201, 828 (1964)
- 57) CUMINGS, J.N. Trace elements in the brain in health and in neurological disease.
Sci. Basis Med. Ann. Rev. 1965

- 58) CURRAN, G.L.
AZARNOFF, D.L.
BOLINGER, R.E. Effect of cholesterol synthesis inhibition in normocholesteremic young men.
J. clin. Invest. 38, 1251 (1959)
- 59) CURRAN, G.L.
AZARNOFF, D.L. Effect of certain transition elements on cholesterol biosynthesis.
Fed. Proc. 20, II, Suppl. 10, 109 (1961)
- 60) CZERNIEJEWSKI, C.P.
SHANK, C.W.
BECHTEL, W.G.
BRADLEY, W.B. The minerals of wheat, flour and bread.
Cereal Chem. 41, 65 (1964)
- 61) D'ALONZO, C.A.
PELL, S. A study of trace metals in myocardial infarction.
Arch. environm. Hlth. 6, 381 (1963)
- 62) DASTUR, D.K.
MANGHANI, D.K.
RAGHAVENDRAN, K.V. Distribution and fate of Mn-54 in the monkey: studies of the central nervous system and other organs.
J.clin.Invest. 50, 9 (1971)
- 63) DAVIDS, H.W.
LIEBER, M. Underground water contamination by chromium wastes.
Wat. Sewage Wks. 98, 528 (1951)
- 64) DAVIES, T.A. Manganese pneumonitis.
Brit. J. industr. Med. 111 (1946)
- 65) DAVIS, D.R.
BATEMAN, J.L. A high relative biological efficiency of 650 - keV neutrons and 250-kVp x-rays in somatic mutation induction.
Nature (Lond.) 200, 485 (1963)
- 66) DAYTON, D.H.
FILER, L.J.
CANOSA, C. Cellular changes in the placenta of undernourished mothers in Guatemala.
Fed.Proc. 28, 488 (abstr.)(1969)
- 67) DEICHMANN, B.
GERARDE, H.W. Symptomatology and therapy of toxicological emergencies.
New York, London 1964

- 68) DELVA, V.A. Manganese content in different sections of the human brain cortex. Mult. Sclerosis Abstr. VII, 2 No. 95 (1962)
- 69) DE MEIO. R.H. Tellurium. II: Effect of ascorbic acid on the tellurium breath. J. industr. Hyg. Toxicol. 29, 393 (1947)
- 70) DE MEIO, R.H. JETTER, W.W. Tellurium. III: The toxicity of ingested tellurium dioxide for rats. J. industr. Hyg. Toxicol. 30, 53 (1948)
- 71) DE RENZO, E.C. Molybdenum. In: Mineral metabolism, Bd. 2 b, S. 251. Herausg.: C.L. COMAR, F. BRONNER New York 1962
- 72) DESAI, J.D. SCOTT, M.L. Mode of action of selenium in relation to biological activity of tocopherols. Arch. Biochem. 110, 309 (1965)
- 73) DICKSON, R.C. TOMLINSON, R.H. Selenium in blood and human tissues. Clin. chim. Acta 16, 311 (1967)
- 74) DIEZ - EWALD, M. WEINTRAUB, L.R. CROSBY, W.H. Interrelationship of iron and manganese metabolism. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 129, 448 (1968)
- 75) DIMOND, E.G. CARAVANCA, J. BENCHIMOL, A. Vanadium: excretion, toxicity and lipid effect in man. Amer. J. clin. Nutr. 12, 49 (1963)
- 76) DIXON, M. WEBB, E.C. Enzymes, 2. Aufl. New York 1964
- 77) DOISY, R.J. STREETEN, D.H. CHODOS, R.B. Effects and metabolism of chromium in normals, elderly subjects and diabetics. In: Proc. 2nd Ann. Conf. on trace substances in environmental health, S. 67. Columbia, Mo. 1968

- 78) DOLL, R. Cancer of the lung and nose in nickel workers. Brit. J. industr. Med. 15, 217 (1958)
- 79) DONALDSON, R.M. jr. Intestinal absorption of trace quantities of chromium. J. Lab. clin. Med. 68, 484 (1966)
- 80) DURBIN, P.W. Metabolic characteristics within an chemical family. Hlth. Phys. 2, 225 (1960)
- 81) DURFOR, C.N. Public water supplies of the 100 largest cities in the United States. US Geol. Surv., Water-Supply Paper No. 1812. Washington 1964
- 82) EDSON, E.F. Agricultural pesticides. Brit. med. J. 1955/I, 841
- 83) EINBRODT, H.J. Untersuchungen über den Lymphtransport von TiO_2 aus der menschlichen Lunge. Arch. Hyg. Bakt. 152, 2 (1968)
- 84) ENGEL, R.W. Copper, manganese, cobalt and molybdenum balance in pre-adolescent girls. J. Nutr. 92, 197 (1967)
- 85) EPSTEIN, S. Contact dermatitis due to nickel and chromate. Arch. Derm. 73, 236 (1956)
- 86) ERMAKOV, V.V. Materials on the distribution of selenium in human organs and tissues (russ.) Zitiert nach: W.C. COOPER (52)
- 87) European standards for drinking water, 2. Aufl. Genf 1970
- 88) FAIRHALL, L. Industrial toxicology. Baltimore 1957

- 89) FAULKNER-HUDSON, T.G. Vanadium: toxicology and biological significance. Amsterdam, London, New York 1964
- 90) FELDMANN, C. Tissue analysis laboratory
JONES, F.S. progress report (Ann. Progr. Rep. July 31, 1964)
Hlth. Phys. Div. ORNL 3697,178 (1964)
- 91) FIERZ, U. Katamnestische Untersuchungen über die Nebenwirkungen der Therapie mit anorganischem Arsen bei Hautkrankheiten. Dermatologica (Basel) 131, 41 (1965)
- 92) FLEISCHER, M. Data of geochemistry, 6. Aufl. Washington 1963
- 93) FLORKIN, M. Comprehensive biochemistry,
STOTZ, E.H. Bd. 21: Metabolism of vitamins and trace elements. Amsterdam 1970
- 94) FRISCHAUF, H. Die Aktivierungsanalyse in der Medizin unter besonderer Berücksichtigung des Spurenelementnachweises. Wien.Z.inn.Med.45, 121 (1964)
- 95) GLINSMAN, W.H. Effect of trivalent chromium
MERTZ, W. on glucose tolerance. Metab.clin.exptl.15, 510 (1966)
- 96) GLINSMAN, W.H. Plasma chromium after glucose
FELDMAN, F.J. administration. Science 152, 1243 (1966)
MERTZ, W.
- 97) GLÖBEL, B. Aufnahme und Ausscheidung der
MUTH, H. natürlichen Radionuclide
OBERHAUSEN, E. Pb-210 und Po-210 durch den Menschen. Strahlentherapie 131, 218 (1966)
- 98) GLOVER, J.R. Some medical problems concerning selenium in industry. Trans.Ass.industr.med.Offrs. 4, 94 (1954)

- 99) GLOVER, J.R. Selenium in human urine: a tentative maximum allowable concentration for industrial and rural populations. Ann. occup. Hyg. 10, 3 (1967)
- 100) GLOVER, J.R. Bull. Selenium - Tellurium Development Ass. 8, 3. Zitiert nach H.S. SCHROEDER et al. (266)
- 101) GOFMAN, J.W. Chemical elements of the blood of man.
DE LALLA, O.F. Arch. environm. Hlth. 8, 105
KOVICH, E.L. (1964)
LOWE, O.
MARTIN, W.
PILUSO, D.L.
TANDY, R.K.
UPHAM, F.
- 102) GREEN, J. Geochemical table of the elements for 1959.
Bull.geol.Soc.Amer. 70, 1127 (1959)
- 103) GRIFFITH, G.C. Trace elements in cardiovascular disease.
HEDGE, B. Illinois med. J. 115, 12 (1959)
- 104) GROETSCHER, H. Arsenvergiftung.
In: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Bd. II, 1, S. 176.
Herausg.: E.W. BAADER
Berlin, München, Wien 1961
- 105) GROGAN, C.H. Experimental studies in metal carcinogenesis.
OPPENHEIMER, V. V: Interaction of Cr (III) and Cr (VI) compounds with proteins.
Arch. Biochem. 56, 204 (1955)
- 106) GROOS, V.E. Der natürliche RaD- und RaF-Gehalt im Knochen des Menschen.
SATTLER, E.L. Atomkernenergie 8, 32 (1963)
STAHLHOFEN, W.
- 107) GUL'KO, I.S. The content of zinc, copper, manganese, cadmium, cobalt and nickel in the blood, organs and tumors of cancer patients.
Vop.Onkol. (Engl.) 7, 1288 (1961)

- 118) HAMBIDGE, K.M.
RODGERSON, D.O. A comparison of the hair chromium levels of nulliparous and parous women. Zitiert nach W. MERTZ (188).
- 119) HARDING - BARLOW, J. Studies on the trace element content of human tissue. PhD Dissertation - The University of Capetown. Capetown, SA (1961)
- 120) HARDWICK, J.L.
MARTIN, C.J. A pilot study using mass spectrometry for the estimation of the trace element content of the dental tissues. Helv.odont.Acta. 11,62 (1967)
- 121) HARP, M.J.
SCOUJAR, F.J. Cobalt metabolism of young college women on self-selected diets. J. Nutr. 47, 67 (1952)
- 122) HARTLEY, W.J.
GRANT, A.B. A review of selenium - responsive diseases of New Zealand livestock. Fed.Proc. 20, 679 (1961)
- 123) HASHIMOTO, Y.
WINCHESTER, J.W. Selenium in the atmosphere. Environm.Sci.Techn. 1,338(1967)
- 124) HEDGE, B.
GRIFFITH, G.C.
BUTT, E.M. Tissue and serum manganese levels in evaluation of heart muscle damage. A comparison with SGOT. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 7,734 (1961)
- 125) HERAUT, L.A. Etude clinique et expérimentale de la toxicité du cobalt. Paris 1962.
- 126) HERBERT, V.
CASTLE, W.B. Intrinsic factor. New Engl.J.Med. 270, 1181(1964)
- 127) HESLOP, R.B.
ROBINSON, P.L. Inorganic chemistry. New York 1960
- 128) HETTICHE, H.O. Vergleichende Betrachtung zur Belastung der Luft durch Ruß und Kohlenstoffverbindungen in der Bundesrepublik und anderen Ländern. Staub 23, 136 (1963)

- 129) HETTCHE, H.O. Benzpyrene und Spurenelemente in Großstadtluft.
Int.J.Air Wat.Pollut. 8, 185 (1964)
- 130) HICKEY, R.J. Relationships between air
SCHOFF, E.P. pollution and certain chronic
CLELLAND, R.C. disease death rates.
Arch. environm. Hlth. 15, 728 (1967)
- 131) HILL, C.R. Lead-210 and Polonium-210 in
Grass.
Nature (Lond.) 187, 211 (1960)
- 132) HILL, C.R. Polonium-210 in man.
Nature (Lond.) 208, 423 (1965)
- 133) HILL, C.R. Vortrag in Frankfurt/M. 1.7.65
Zitiert nach B. GLÜBEL et al.
(97).
- 134) HILL, C.R. Polonium-210 content of human
tissues in relation to dietary
habit.Science 152, 1261 (1966)
- 135) HOLSTEIN, E. Berufliche Selenwirkungen.
Zbl. Arbeitsmed. 1, 102 (1951)
- 136) HOLTZMANN, R.B. Measurement of the natural
contents of RaD (Pb-210) and
RaF (Po-210) in human bone-
estimates of whole-body burdens.
Hlth.Phys. 2, 385 (1963)
- 137) HOLTZMANN, R.B. The source of unsupported
Po-210 (RaF) in tissue.
Hlth.Phys. 10, 763 (1964)
- 138) HOPKINS, L.L. jr. Selenium in human nutrition.
MAJAJ, A.S. In: Selenium in biomedicine,
S. 203.
Herausg.: O.H. MUTH, J.E.
OLDFIELD, P.H. WESWIG.
WESTPORT, Conn. 1967
- 139) HOPKINS, L.L. Jr. Improvement of impaired
RANSOME-KUTI, O. carbohydrate metabolism by
MAJAJ, A.S. chromium (III) in malnourished
infants.
Amer.J.clin.Nutr.21,203 (1968)

- 140) HOWELL, G.P. Standard physiological values for a reference man: cobalt. Zitiert nach SCHROEDER et al. (259)
- 141) HOWELL, G.P. Personal communication. Zitiert nach SCHROEDER et al. (266)
- 142) HUEPER, W.C. Recent results in cancer research.III : Occupational and environmental cancers of the respiratory system Berlin, Heidelberg, New York 1966
- 143) HUGHES, E.R. Adrenocorticosteroid hormones and manganese metabolism. Amer.J.Physiol.201,1061 (1961)
COTZIAS, G.C.
- 144) HURLEY, L.S. Threshold and patterns of electroshock seizures in atactic manganese - deficient rats. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 106,343 (1961)
WOOLEY, D.E.
TIMIRAS, P.S.
- 145) IMBUS, H.R. Boron, cadmium, chromium, and nickel in blood and urine. A survey of American working man. Arch.environm.Hlth.6,286 (1963)
CHOLAK, J.
MILLER, L.H.
STERLING, T.
- 146) International Commission on Radiological Protection (publication No. 6): recommendations of the Committee on Permissible Doses for Internal Radiation. Oxford, New York 1964
- 147) JACOBI, W. The dose to the human respiratory tract by inhalation of short-lived Rn-222 and Rn-220 - decay products. Hlth.Phys. 10, 1163 (1964)
- 148) JOHNSTONE, R.M. Sulfhydryl agents: arsenicals. In: Metabolic inhibitors, Bd. 2, S. 87. Herausg.: R.M. HOCHSTER und J.H. QUASTEL. New York 1963

- 149) JOSEPH, K.T.
PANDAY, V.K.
RAUT, S.J.
SOMAN, S.D.
Per capita daily intake of trace elements from vegetables, fruits and drinking water in India.
At.Absorption Newsletter 7,25 (1968)
- 150) KANABROCKI, E.L.
CASE, L.F.
FIELDS, T.
GRAHAM, L.
MILLER, E.B.
OESTER, Y.T.
KAPLAN, E.
Nondialyzable manganese, copper and gold levels in saliva of normal adult subjects.
J.nucl.Med. 6, 489 (1965)
- 151) KANABROCKI, E.L.
CASE, L.F.
FIELDS, T.
GRAHAM, L.
MILLER, E.B.
OESTER, Y.T.
KAPLAN, E.
Manganese and copper levels in human urine.
J.nucl.Med. 6,780 (1965)
- 152) KANABROCKI, E.L.
CASE, L.F.
GRAHAM, L.
FIELDS, T.
MILLER, E.B.
OESTER, Y.T.
KAPLAN, E.
Non-dialyzable manganese and copper levels in serum of patients with various diseases.
J.nucl.Med. 8,166 (1967)
- 153) KAUFMANN, R.
FLECKENSTEIN, A.
 Ca^{2+} kompetitive elektro-mechanische Entkopplung durch Ni^{2+} und Co^{2+} am Warmblütler-myocard.
Pflügers Arch, ges. Physiol 282,290 (1965)
- 154) KESTELOOT, H.
ROELANDT, J.
WILLEMS, J.
CLAES, J.H.
JOSENS, J.V.
An enquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers.
Circulation 37, 854 (1968)
- 155) KIKKAWA, H.
OGITA, Z.
FUJITO, S.
Nature of pigments derived from tyrosine and tryptophan in animals.
Science 121,43 (1955)

- 156) KLOTZ, J.M. Thermodynamic and molecular properties of some metal-protein complexes. In: The mechanism of enzyme action, S. 112. Herausg.: W.D. MC ELROY und B. GLASS. Baltimore 1954
- 157) KOCH, H.J.
SMITH, E.R.
SHIMP, N.F.
CONNOR, J. Analysis of trace elements in human tissues. I : Normal tissues. Cancer (N.Y.) 2, 499 (1956)
- 158) KOELSCH, F. Die beruflichen Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 16, 405 (1957/59)
- 159) KOSENKO, L.G. Concentrations of trace elements in blood of patients with diabetes mellitus. Zitiert nach E.L. KANABROCKI et al. (152).
- 160) LANG, K. Biochemie der Ernährung, 2. Auflage. Darmstadt 1970
- 161) LANGENDORF, H. Mineralstoffe und Spurenelemente. In : Handbuch der Lebensmittelchemie, Bd. 1, S. 123. Redakt.: J. SCHORMÜLLER. Berlin, Heidelberg, New York 1965
- 162) LEE, A.M.
FRAUMENI, J.F. Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. J.nat.Cancer Inst. 42, 1045 (1969)
- 163) LE GOFF, J.M. Cobalt as a vasodilator. J.Pharm.exp.Ther. 38,1 (1930)
- 164) LEHMANN, L.
SITTKUS, A. Bestimmung von Aerosolverweilzeiten aus dem RaD - und RaF - Gehalt der atmosphärischen Luft und des Niederschlags. Naturwissenschaften 46, 9 (1959)

- 165) LEVINE, R.A.
DOISY, R.J.
STREETEN, D.H.P. Effect of trivalent chromium
on glucose tolerance in elderly
human subjects.
Diabetes 15, 539 (1966)
- 166) LEVINE, R.A.
STREETEN, D.H.P.
DOISY, R.J. Effects of oral chromium
supplementation on the glucose
tolerance of elderly human
subjects.
Metabolism 17, 114 (1968)
- 167) LEVINE, R.J.
OLSON, R.E. Blood selenium in Thai children
with protein - calorie mal-
nutrition.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 134,
1030 (1970)
- 168) LEWIS, C.E. The biological actions of
vanadium, Pt. I.
Arch.industr.Hlth 19,419 (1959)
- 169) LIEBSCHER, K.
SMITH, H. Essential and nonessential
trace elements : a method of
determining whether an element
is essential or nonessential
in human tissue.
Arch.industr.Hlth.17,881 (1968)
- 170) LOSEE, F.L.
ADKINS, B.L. A study of the mineral envi-
ronment of caries - resistant
Navy recruits.
Caries Res. 3, 23 (1969)
- 171) LOURIA, D.B.
JOSELOW, M.M.
BROWDER, A.A. The human toxicity of certain
trace elements.
Ann.internMed.76,307 (1972)
- 172) LUDWIG, T.G.
CADELL, P.B.
MALTHUS, R.S. Soils and the prevalence of
dental caries.
Int.dent.J.14,433 (1964)
- 173) MAILLARD, L.C.
ETTORI, J. Sur la teneur en titane du
corps des mammifères.
Compt.rend.Soc.biol. (Paris)
202,1459 (1936)
- 174) MAJAJ, A.S. Vitamin E - responsive macro-
cytic anemia in protein - ca-
lorie malnutrition.
Amer.J.clin.Nutr.18,362 (1966)

- 175) MANUSCO, T.F. Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. II : Clinical and toxicologic aspects. Industr.Med.Surg.20,393 (1951)
- 176) MARTIN, G.M.
BENDITT, E.P.
ERIKSEN, N. Vanadium catalysis of the oxidation of catecholamines, dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxyindole. Nature (Lond.) 186,884 (1960)
- 177) MASON, B. Principles of geochemistry, 2. Aufl. New York 1958
- 178) MASTROMATTEO, E. Nickel : a review of its occupational health aspects. J.occup.Med. 9,127 (1967)
- 179) MENA, I.
MARIN, O.
FUENZALIDA, S. Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. Neurology (Minneap.) 128, 128 (1967)
- 180) MENA, I.
HARIUCHI, K.
COTZIAS, G.C. Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. Neurology (Minneap.) 19,1000 (1969)
- 181) MERCIER, G.
PATRY, G. Quebec beer-drinkers'cardiomyopathy: clinical signs and symptoms. Canad.med.Ass.J.97,881 (1967)
- 182) MERTZ, D.P.
WILK, G.
KOSCHNIK, R. Über die Serumkonzentrationen seltener Spurenelemente beim Menschen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 74, 600 (1968)
- 183) MERTZ, D.P.
KOSCHNICK, R.
WILK, G.
PFEILSTICKER, K. Untersuchungen über den Stoffwechsel von Spurenelementen beim Menschen. I : Serumwerte von Co, Ni, Ag, Cd, Cr, Mo, Mn. Z.klin.Chem. 6,171 (1968)

- 184) MERTZ, D.P.
KOSCHNIK, R.
WILK, G. Renale Ausscheidungsbedingungen
von Nickel beim Menschen.
Z. klin. Chem. 8, 387 (1970)
- 185) MERTZ, D.P.
WILK, G.
KOSCHNIK, R. Renale Ausscheidungsbedingungen
von Kobalt beim Menschen.
Z. klin. Chem. 8, 30 (1970)
- 186) MERTZ, W.
ROGINSKI, E.E.
REBA, R.C. Biological activity and fate
of trace quantities of intra -
venous chromium(III) in the rat.
Amer. J. Physiol. 209, 489 (1965)
- 187) MERTZ, W. Biological role of chromium.
Fed. Proc. 26, 186 (1967)
- 188) MERTZ, W. Chromium occurrence and function
in biological systems.
Physiol. Rev. 49, 163 (1969)
- 189) MEYLER, L. Side effects of drugs, 4. Aufl.
Amsterdam 1964
- 190) MINDEN, H. Die Vanadiumvergiftung : kli -
nisches Bild - arbeitsmedizinische
Problematik.
Z. ges. Hyg. 14, 344 (1968)
- 191) MOAV, B. The determination of manganese
in urine by neutron activation
analysis.
Int. J. appl. Radiat. 16, 365
(1965)
- 192) MOLOKHIA, M.M.
SMITH, H. Trace elements in the lung.
Arch. environm. Hlth. 15, 745
(1967)
- 193) MONACELLI, R.J.
TANAKA, J.
YOE, J.H. Spectrochemical determination
of magnesium, chromium, nickel,
copper and zinc in human plasma.
Clin. chim. Acta 1, 577 (1956)
- 194) MONIER-WILLIAMS, G.W. Trace elements in food.
New York 1950
- 195) MORIN, Y.
BONENFANT, J.L.
MERCIER, G.
TETU, A. Quebec's beer - drinkers'
myocardiosis.
Amer. J. Cardiol. 19, 143 (1967)
- 196) MORRIS, V.C.
LEVANDER, O.A. Selenium content of foods.
J. Nutr. 100, 1383 (1970)

- 197) MOUNTAIN, J.T.
STOCKELL, F.R.
STOCKINGER, H.E. Effect of ingested vanadium on cholesterol and phospholipid metabolism in the rabbit. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 92,582 (1956)
- 198) MUIR, A. Geochemistry. London 1958.
- 199) MUKHERJEE, S.K.
CHANDRA, S.V.
SRIVASTAVA, G.N. Nature of cobalt chloride induced lipemia and hypercoagulability of blood in rabbits. Indian J.exp.Biol.4,149(1966)
- 200) MURAKAMI, Y.
SUZUKI, T.
YAMAGATA, T.
YAMAGATA, N. Chromium and manganese in Japanese diet. J.Radiat.Res.(Tokyo) 6,105 (1965)
- 201) NEARY, G.J.
SAVAGE, J.R.
EVANS, H.J.
WHITTLE, J. Ultimate maximum values of the RBE of fast neutrons and gamma-rays for chromosome aberrations. Int.J.Radiat.Biol.6,127 (1965)
- 202) NEFF, N.H.
BARETT, R.E.
COSTA, E. Selective depletion of caudate nucleus dopamine and serotonin during chronic manganese dioxide administration to squirrel monkeys. Experientia (Basel) 25,1140 (1969)
- 203) NELSON, A.A.
FITZHUGH, O.G.
CALVERY, H.O. Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. Cancer Res. 3,230 (1943)
- 204) NEUBAUER, O. Arsenical cancer: a review. Brit.J.Cancer 1,192 (1947)
- 205) NIXON, G.S.
LIVINGSTON, H.D.
SMITH, H. Trace elements in human tooth enamel. In : I.A.E.A. symposium on nuclear activation techniques in the life sciences, S. 59. Amsterdam 1967

- 206) NIXON, G.S.
SMITH, H. Estimation of arsenic in
teeth by activation analysis.
J.dent.Res. 39, 514 (1960)
- 207) NIXON, G.S. Trace element content of the
hard dental tissues and dental
plaque.
Caries Res. 3,60 (1969)
- 208) NORTH, B.B.
LEICHSENRING, J.M.
NORRIS, L.M. Manganese metabolism in colle
women.
J.Nutr. 72, 217 (1960)
- 209) NOVEY, H.S.
MARTEL, S.H. Asthma, arsenic and cancer.
J.Allergy 44,315 (1969)
- 210) OELSCHLÄGER, W.
MENKE, K.H. Über Selengehalte pflanzliche
tierischer und anderer Stoffe
(2. Mitteilung : Selen- und
Schwefelgehalte in Nahrungs-
mitteln).
Z.Ernährungsw. 9,216 (1969)
- 211) Official federal drug adminis-
tration tolerance, Bd. 19,
(special issue). National
Agricultural Chemical Society
Washington 1960
- 212) OLEHY, D.A.
SCHMITT, R.A.
BETHARD, W.F. Neutron activation analysis o
Mg, Ca, Sr, Ba, Mn, Co, Cu, Z
Na, K in human erythrocytes
and plasma.
J.nucl.Med. 7,917 (1966)
- 213) OPPENHEIM, J.J.
FISCHBEIN, W.N. Induction of chromosome
breaks in cultured normal
human leucozytes by potassium
arsenite, hydroxyures and
related compounds.
Cancer Res. 25,980 (1965)
- 214) OSBORNE, R.V. Lead-210 and Polonium-210 in
human tissues.
Nature (Lond.) 199,295 (1963)
- 215) OSER, B.L. Hawk's physiological chemistr
14. Aufl.
New York 1965

- 216) PAPAVALILIOU, P.S.
COTZIAS, G.C. Neutron activation analysis :
the determination of manganese.
J.biol.Chem.236,2365 (1961)
- 217) PARR, R.M.
TAYLOR, D.M. The concentrations of cobalt,
copper, iron and zinc in some
normal human tissues as
determined by neutron-activation
analysis.
Biochem.J.91,424 (1964)
- 218) PEOPLES, S.A. Arsenic toxicity in cattle.
Ann. N.Y. Acad.Sci. 111,644
(1964)
- 219) PERRY, H.M.
TEITELBAUM, S.
SCHWARZ, P.L. Effects of antihypertensive
agents on amino acid decarb-
oxylation and amine oxidation.
Fed.Proc. 14,113 (1955)
- 220) PERRY, H.M. jr.
PERRY, E.F. Normal concentrations of some
trace metals in human urine :
changes produced by
ethylenediaminetetraacetate.
J.clin.Invest. 38,1452 (1959)
- 221) PERRY, T.L.
HANSEN, S.
MC DOUGALL, L. Urinary excretion of trace
metals in multiple sclerosis.
Neurology (Minneap.) 15,685
(1965)
- 222) PFEILSTICKER, K. Spurenelemente bei Krebs.
Z.klin.Chem 3,145 (1965)
- 223) PINTO, S.S.
BENNETT, B.M. Effect of arsenic trioxide
exposure on mortality.
Arch.enviro nm.Hlth.7,583 (1963)
- 224) PRASAD, A.S.
OBERLEAS, D.
RAJASEKARAN, G. Essential micronutrient
elements: biochemistry and
changes in liver disorders.
Amer.J.clin.Nutr.23,581 (1970)
- 225) PRICE, N.O.
BUNCE, G.E.
ENGEL, R.W. Copper, manganese and zinc
balance in preadolescent girls.
Amer.J.clin.Nutr.23,258 (1970)
- 226) PRIOR, K.
FABIAN, H.
HEISE, P. Kleines Lexikon der Metalle.
Hamburg 1964

- 227) Public Health Service drinking water standards (1946).
Publ. Hlth Rep. (Wash.) 61, 371 (1946)
- 228) RADFORD, E.P. Polonium-210 : a volatile radioelement in cigarettes.
HUNT, V.R. Science 143, 247 (1964)
- 229) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) : recommendations of Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation.
London 1959
- 230) REICHERT, J.K. Untersuchungen von Fließ - wässern auf Spurenelemente (Metalle)
In : GWA - Buchreihe, Bd. 10
Herausg. : B.BÖHNKE.
Im Druck
- 231) REIS, L. Die Spurenelemente im menschlichen Körper und ihre Bedeutung.
Med. Diss., Erlangen 1955
- 232) Report of Committee II, International Committee for Radiation Protection (publ.2): radiation protection.
New York 1959
- 233) Report of ICRP Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation (1959), with bibliography for biological, mathematical and physical data.
Hlth. Phys. 3, 1 (1960)
- 234) Report of the Royal Commission on Arsenical Poisoning (1901-03).
London 1903
- 235) RILEY, J.F. Mast cells, co - carcinogenesis and anti - carcinogenesis in the skin of mice.
Experientia (Basel) 24, 1237 (1968)

- 236) ROBERTSON, D.S.E. Selenium - a possible tera-
togen.
Lancet 1970, 1, 518
- 237) ROBINSON, H.C.
TELSEr, A.
DORFMAN, A. Studies on biosynthesis of
the linkage region of chon-
droitin sulfate - protein
complex.
Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.)
56,1859 (1966)
- 238) ROSENFELD, J.
BEATH, O.A. Selenium : geobotany, bio-
chemistry, toxicity and
nutrition.
New York 1964
- 239) ROTH, F. Bronchial cancer in vintners
exposed to arsenic.
Virchows Arch.path.Anat.
331,119 (1958)
- 240) SABADASH, E.V.
SOROKA, -V.R. Diurnal rhythm of trace
element concentrations in
cerebro-spinal fluid.
Fed.Proc.(Transl.Suppl.)
22,II,282 (1963)
- 241) SANDERSON, K.V. Arsenic and skin cancer.
Trans.St. John's Hosp. derm.
Soc. (Lond.) 49,115 (1963)
- 242) SCHALLER, K.H.
KÜHNER, A.
LEHNERT, G. Nickel als Spurenelement im
menschlichen Blut.
Blut 17,155 (1968)
- 243) SCHARRER, K. Biochemie der Spurenelemente.
Berlin 1955
- 244) SCHLETTWEIN-GSELL,D.
MOMMSEN-STRAUB, S. Spurenelemente in Lebens-
mitteln. II : Kobalt.
Int.Z.Vit.Forsch.40,673 (1970)
- 245) SCHROEDER, H.A.
PERRY, H.M. jr. Antihypertensive effects of
metal binding agents.
J.Lab.clin.Med.46,416 (1955)
- 246) SCHROEDER, H.A.
BALASSA, J.J.
TIPTON, I.H. Abnormal trace metals in man :
chromium.
J.chron.Dis.15,941 (1962)

- 247) SCHROEDER, H.A. Abnormal trace metals in man:
BALASSA, J.J. nickel.
TIPTON, I.H. J.chron.Dis.15,51 (1962)
- 248) SCHROEDER, H.A. Abnormal trace metals in man:
BALASSA, J.J. vanadium.
TIPTON, I.H. J.chron.Dis.16,1047 (1963)
- 249) SCHROEDER, H.A. Abnormal trace metals in man:
BALASSA, J.J. titanium.
TIPTON, I.H. J.chron.Dis.16,55 (1963)
- 250) SCHROEDER, H.A. Influence of chromium,
BALASSA, J.J. cadmium and lead in rat aortic
 lipids and circulating
 cholesterol.
 Amer.J.Physiol.209,433 (1965)
- 251) SCHROEDER, J.J. Abnormal trace metals in man:
BALASSA, J.J. niobium.
 J.chron.Dis.18,229 (1965)
- 252) SCHROEDER, H.A. Serum cholesterol levels in
 rats fed thirteen trace
 elements.
 J.Nutr.94,475 (1965)
- 253) SCHROEDER, H.A. The biological trace elements
 or peripatetics through the
 periodic table.
 J.chron.Dis.18,217 (1965)
- 254) SCHROEDER, H.A. Essential trace metals in man:
BALASSA, J.J. manganese. A study in
TIPTON, I.H. homeostasis.
 J.chron.Dis.19,545 (1966)
- 255) SCHROEDER, H.A. Chromium deficiency in rats:
 a syndrome simulating diabetes
 mellitus with retarded growth.
 J.Nutr.88,439 (1966)
- 256) SCHROEDER, H.A. Municipal drinking water and
 cardiovascular death rates.
 J.Amer.med.Ass.195,125 (1966)
- 257) SCHROEDER, H.A. Abnormal trace metals in man:
BALASSA, J.J. arsenic.
 J.chron.Dis.19,85 (1966)

- 269) SCHROEDER, H.A.
NASON, A.P. Trace element analysis in
clinical chemistry.
Clin.Chem.17,461 (1971)
- 270) SCHUBERT, J. Treatment of plutonium
poisoning by metal displace-
ments.
Science 105,389 (1947)
- 271) SCHÜMANN-VOGT, B. Vanadinbedingte Gesundheits-
schäden in der Industrie.
Zbl.Arbeitsmed.19,33 (1969)
- 272) SCHÜTTE, K.-H. Biologie der Spurenelemente.
München, Basel, Wien 1965
- 273) SCHWARZ, K. Production of dietary necrotic
liver degeneration using
American torula yeast.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.)
77,818 (1951)
- 274) SCHWARZ, K.
FOLTZ, C.M. Selenium as an integral part
of Factor 3 against dietary
necrotic liver degeneration.
J.Amer.Chem.Soc.79,3292 (1957)
- 275) SCHWARZ, K.
MERTZ, W. Chromium (III) and the glucose
tolerance factor.
Arch,Biochem.85,292 (1959)
- 276) SCHWARZ, K. Development and status of
experimental work on Factor 3 -
selenium.
Fed.Proc.20,666 (1961)
- 277) SCHWARZ, K. Role of vitamin E, selenium,
and related factors in expe-
rimental nutritional liver
disease.
Fed.Proc.24,58 (1965)
- 278) SCHWARZ, K. Selenium in kwashiorkor.
Lancet 1965, 1, 1335
- 279) SCHWEIGART, H.A. Vitalstofflehre - Vitalstoff-
tabellarium.
Bachau, München 1962

- 280) SCOTT, M.L. Selenium. In: Mineral metabolism, Bd. 2b, S.483.
Herausg.: C.L. COMAR und
F. BRONNER.
New York 1962
- 281) SEDERHOLM, T. Cobalt induced hypothyreoidism
KOURALAINEN, K. and polycythemia in lipid
LAMBERG, B.A. nephrosis.
Acta med.scand.184,301 (1968)
- 282) RUDOLPH, G. Protection against
SHAMBERGER, R.J. cocarcinogenesis by antioxidants.
Experientia (Basel) 22,116 (1966)
- 283) SHAMBERGER, R.J. Possible protective effect of
FROST, D.V. selenium against human cancer.
Canad.med.Ass.J.100,682 (1969)
- 284) SHRIFT, A. Biochemical interrelations
between selenium and sulfur
in plants and micro-organisms.
Fed.Proc.20,695 (1961)
- 285) SMITH, E.L. Vitamin B₁₂.
London 1960
- 286) SMITH, E.L. Cobalt.
In: Mineral metabolism, Bd. 2b,
S. 314.
Herausg.: C.L. COMAR und
F. BRONNER.
New York 1962
- 287) SMITH, J.L. Coenzyme Q XL. Vitamin-like
MOORE, H.W. activity of coenzyme Q.
FOLKERS, K. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.)
118,782 (1965)
- 288) SMITH, M.I. The selenium problem in
FRANKE, K.W. relation to public health. A
WESTFALL, B.B. preliminary survey to determine
the possibility of selenium -
intoxication in the rural
population living on seleni-
ferous soil.
Publ.Hlth.Rep. (Wash.) 51,
1496 (1936)

- 289) SMITH, M.I.
WESTFALL, B.B. Further studies on the selenium problem in relation to public health.
Publ.Hlth.Rep.(Wash.) 52,1375 (1937)
- 290) SOLLMANN, T. Manual of pharmacology, 7. Aufl. Philadelphia 1953
- 291) SOMAN, S.D.
PANDAY, V.K.
JOSEPH, K.T.
RAUT, S.J. Daily intake of some major and trace elements.
Hlth.Phys.17,35 (1969)
- 292) SOMERVILLE, J.
DAVIES, B. Effect of vanadium on serum cholesterol.
Amer.Heart J.64,54 (1962)
- 293) SÖREMARK, R.
LUNDBERG, M. Gamma - ray spectrometric analysis of the concentration of Cr, Ag, Fe, Co, Pt and Rb in normal human enamel.
Acta odont.scand.22,255 (1964)
- 294) SÖREMARK, R. Micro - element analysis by neutron activation.
In : Progress in atomic medicine, Bd. 1, S. 54.
Herausg.: J.H. LAWRENCE.
New York 1965
- 295) SÖREMARK, R. Vanadium in some biological specimens.
J.Nutr.92,183 (1967)
- 296) SOSUNOV, A.V.
MALIK, Y.S. Trudy IV, Vsesojuznogo S'ezda Pathologoanatomov, 1965, Kisinev.
Moskau 1967
- 297) SPECTOR, W.S. Handbook of biological data. Philadelphia 1956
- 298) STAHLHOFEN, W. Assessment of radioactivity in man.
Wien 1964
- 299) STANNARD, J.N.
CASARETT, G.W. Metabolism and biological effects of an alpha particle emitter, polonium-210.
Rad.Res.Suppl. 5 (1964)

- 300) State of California water quality criteria.
State Water Control Board.
Sacramento 1952
- 301) STICKLAND, L.H. The activation of phospho -
glucomutase by metal ions.
Biochem. J. 44, 190 (1948)
- 302) STITCH, S.R. Trace elements in human
tissue, Pt. 1.
Harwell (England) 1956
- 303) STOCKINGER, H.E. Threshold limit values for 1963.
Arch. environm. Hlth. 7, 593
(1963)
- 304) STROHMEYER, G. Ernährung.In : Klinische
Pathophysiologie, 2.Aufl.,S.228
Herausg. : W.SIEGENTHALER.
Stuttgart 1973
- 305) STROHMEYER, G. Vitaminstoffwechsel.In :
Klinische Pathophysiologie, 2.Aufl.
S.248.Herausg. : W.SIEGENTHALER.
Stuttgart 1973
- 306) SULLIVAN, J. Tissue cobalt content in
PARKER, M. "beer drinkers' myocardiopathy".
CARSON, S.B. J. Lab. clin. Med. 71, 893 (1968)
- 307) SULLIVAN, R.J. Air pollution aspects of
nickel and its compounds
(technical report).
Bethesda, Md. 1969
- 308) SUNDERMAN, F.W. Nickel poisoning.II : studies
KINCAID, J.F. on patients suffering from
acute exposure to vapors of
nickel - carbonyl.
J. Amer. med. Ass. 155, 889 (1954)
- 309) SUNDERMAN, F.W. Nickel poisoning.XI : implication
SUNDERMAN, F.W.jr. of nickel as a pulmonary
carcinogen in tobacco smoke.
Amer. J. clin. Path. 35, 203 (1961)

- 310) SUNDERMAN, F.W. jr. Nickel carcinogenesis.
Dis.Chest 54,527 (1968)
- 311) SUNDERMAN, F.W. Increased concentrations of
NOMOTO, S. serum nickel after acute
PRADHAM, A.M. myocardial infarction.
New Engl.J.Med.283,896 (1970)
- 312) SUZUKI, Y. Studies on selenium poisoning,
NISHIYAMA, K. I : Effects of exposure to air
TAKANO, Y. pollution on the community
TAJIRI, T. health in the neighbourhood
SAKURAYAMA, I. of a selenium-refining plant.
Exp.Med.6,243 (1959)
- 313) SWENSEID, M.E. The vitamin B12 content of
HVOLBOLL, E. human liver tissue and its
SCHICK, G. nutritional significance.
HALSTED, J.A. Blood 12,24 (1957)
- 314) TABOR, E.C. Distribution of certain metals
WARREN, W.V. in the atmosphere of some
American cities.
Arch.industr.Hlth17,145 (1958)
- 315) TANAKA, S. Manganese poisoning and
LIEBEN, J. exposure in Pennsylvania.
Arch.environm.Hlth.19,674
(1969)
- 316) TANK, G. Effect of naturally occuring
STORVICK, C.A. selenium and vanadium on
dental caries.
J.dent.Res.39,473 (1960)
- 317) TANNER, E. Die Differenzierung der Metall-
wirkung bei der metallkataly-
sierten Oxydation verschieden-
artiger Typen autoxydabler
Verbindungen und die Spezifität
von Hemmwirkungen.
Basel 1958
- 318) TAPPEL, A.L. Free radical lipid peroxidation
damage and its inhibition by
vitamin E and selenium.
Fed.Proc.24,I,73 (1965)

- 319) TENNET, D.M.
SIEGEL, H.
KURON, G.W.
OTT, W.H.
MUSHETT, C.W. Lipid patterns and athero-
genesis in cholesterol - fed
chickens.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.)
96,679 (1957)
- 320) TENNET, D.M.
MUSHETT, C.W.
KURON, G.W.
OTT, W.H.
SIEGEL, H. Influence of cobaltous
chloride on atheromatosis and
plasma lipid pattern in
cholesterol - fed chickens.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.)
98,474 (1958)
- 321) THE CHEMICAL SOCIETY Stability constants of metal -
ion complexes.
London 1964
- 322) The Merck Index,
Rahway, NJ. 1960
- 323) TIETZ, N.W.
HIRSCH, E.F.
NEYMAN, B. Spectrographic study of trace
elements in cancerous and
noncancerous human tissues.
J.Amer.med.Ass.165,2187 (1957)
- 324) TIPTON, I.H. The distribution of trace metals
in the human body. In : Metal
binding in medicine, S. 27.
Herausg.: M.J. SEVEN und
L.A. JOHNSTONE.
Philadelphia 1960
- 325) TIPTON, I.H. Trace elements in human tissue.
COOK, M.J. I : Methods.
STEINER, R.L. Hlth.Phys.2,89 (1963)
BOYE, C.A.
PERRY, H.M. jr.
SCHROEDER, H.A.
- 326) TIPTON, I.H. Trace elements in human tissue
COOK, M.J. II : Adult subjects from the
United States.
Hlth.Phys. 2,103 (1963)
- 327) TIPTON, I.H. Statistical analysis of lung
SHAFFER, J.J. trace element levels.
Arch.enviromm.Hlth.8,58 (1964)

- 328) TIPTON, I.H.
SCHROEDER, H.A.
PERRY, H.M. jr.
COOK, M.J. Trace elements in human tissue.
III : Subjects from Africa,
the Near and Far East, and
Europe.
Hlth.Phys. 11,403 (1965)
- 329) TIPTON, I.H.
STEWART, P.L.
MARTIN, P.G. Trace elements in diets and
excreta.
Hlth.Phys. 12,1683 (1966)
- 330) TIPTON, I.H.
STEWART, P.L.
DICKSON, J. Patterns of elemental excretion
in long term balance studies.
Hlth.Phys. 16,455 (1969)
- 331) TIPTON, I.H. Trace elements in human tissue :
a need for standards.
Amer.J.clin.Nutr.23,123 (1970)
- 332) TIPTON, I.H. Gross and elemental composition
of Reference Man. In : I.C.R.P.
handbook, report of sub-
committee II.
im Druck
- 333) UNDERWOOD, E.J. Trace elements in human and
animal nutrition, 2. Aufl.
New York, London 1962
- 334) UNDERWOOD, E.J. The mineral nutrition of
livestock.
Aberdeen 1966
- 335) UTTER, M.F.
WOOD, H.G. Mechanisms of fixation of carbon
dioxide by heterotrophs and
autotrophs.
In : Advances in encymology,
Bd. 12, S. 41.
Herausg.: F.F. NORD.
New York 1951
- 336) VALBERG, I.S.
LUDWIG, J.
OLATUNBOSUN, D. Alteration in cobalt absorption
in patients with disorders of
iron metabolism.
Gastroenterology 56,241 (1969)
- 337) VALEE, B.L.
ULMER, D.D.
WACHER, W.E. Arsenic toxicology and bioche-
mistry.
Arch.industr.Hyg.21,132 (1960)

- 338) VAN BEUKERING, J.A. The incidence of pneumonia among miners in an iron and a manganese mine in South Africa.
Ned.T.Geneesk.110,473 (1966)
- 339) VOLGAREV, M.N.
TSCHERKES, L.A. Further studies in the tissue changes associated with sodium selenate.
In : Selenium in biomedicine, S. 179.
Herausg.: O.H. MUTH, J.E. OLD-FIELD, P.H. WESWIG.
Westport, Conn. 1967
- 340) VOLKOV, N.F. Cobalt, manganese and zinc content in the blood of atherosclerosis patients.
Fed.Proc.22 (Transl.suppl.) 897 (1963)
- 341) WASHEURN, T.C.
KAPLAN, E. Cobalt therapy and goiter.
Clin.Pediat.(Phila)3,89 (1964)
- 342) WEIS, W. Spurenelemente in Diätetik und Therapie. In : Aktuelle Probleme des Mineralstoffwechsels, Internationale Expertentagung Wien.
Herausg.: W. AUERSWALD
Z. Ernährungsw.Suppl.1,110 (1961)
- 343) WEISEBERGER, A.S.
SUHRLAND, L.G. Studies on analogues of l-cysteine and l-cystine. II : The effect of selenium cystine on Murphy Lymphosarcoma tumor cells in the rat.
Blood 11, 11 (1956)
- 344) WEISEBERGER, A.S.
SUHRLAND, L.G. Studies on analogues of l-cysteine and l-cystine. III : The effect of selenium on leukemia.
Blood 11,19 (1956)
- 345) WELLS, G.C. Effects of nickel on the skin.
Brit.J.Derm. 68,237 (1956)
- 346) WESTER, P.O. Trace elements in normal human heart tissue.
Acta med.scand.Suppl.439,1 (1965)

- 347) WESTER, P.O. Trace elements in human myocardial infarction determined by neutron activation analysis. Acta med. scand. 178, 765 (1965)
- 348) WESTER, P.O. Concentration of 24 trace elements in human heart tissue determined by neutron activation analysis. Scand. J. clin. Invest. 17, 357 (1965)
- 349) WIBERG, G.S.
MUNRO, I.C.
MORRISON, A.B. Effect of cobalt ions on myocardial metabolism. Canad. J. Biochem. 45, 1219 (1967)
- 350) WINKLER, W.O. Identification and estimation of the arsenic residue in livers of rats ingesting arsenicals. J. Ass. Offic. agric. Chem. 45, 80 (1962)
- 351) WIRTH, W.
HECHT, G.
GLOXHUBER, C. Toxikologie - Fibel, 2.Aufl. Stuttgart 1971
- 352) WOHL, G.M.
GOODHART, R.S. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia 1968
- 353) WOLFF, H. Emissionsspektrographische Untersuchungen über den Kobaltspiegel des Serums. Klin. Wschr. 28, 280 (1950)
- 354) YAMAGATA, N.
MURATA, S.
TORII, T. The cobalt content of the human body. J. Radiat. Res.(Tokyo) 3, 4 (1962)
- 355) YUDKIN, J. Dietary fat and dietary sugar in relation to ischemic heart disease and diabetes. Lancet 1964, 2, 4

Herrn Professor Dr. J. Borneff danke ich vielfmals
für die Überlassung des Themas, seine Anregungen
und sein lebhaftes Interesse am Fortgang der Arbeit.

Herrn Professor Dr.Dr. R. Winau vom Medizinhisto-
rischen - Institut danke ich für die kritische
Durchsicht des Literaturverzeichnisses.

LEBENS LAUF

Am 17. Oktober 1942 wurde ich als viertes Kind des Oberstudienrats für Naturwissenschaften Dr. Heinz Fricke und seiner Ehefrau Mathilde in Preußisch Friedland/Pommern geboren. 1945 flüchteten wir und fanden schließlich in Weilburg/Lahn eine Bleibe. 1949 wurde ich dort eingeschult. 1950 siedelten wir nach Frankfurt/M über, wo ich 1953 ins Goethe-Gymnasium aufgenommen wurde. Während der Oberstufe besuchte ich den naturwissenschaftlichen Zweig. 1962 legte ich das Abitur ab, anschließend wurde ich zur Luftwaffe eingezogen, wo ich verlängerten Wehrdienst in verschiedenen Sanitätseinheiten leistete. 1961/62 war ich nebenbei als Übersetzer für die Bundespost tätig. 1964 begann ich an der Universität Mainz mit dem Studium der Medizin, 1967 zusätzlich mit dem Studium der Zahnheilkunde. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung (1965), die ärztliche- (1967) und zahnärztliche Vorprüfung (1968) sowie das medizinische- (1970) und zahnmedizinische Staatsexamen (1972) bestand ich mit "sehr gut". 1970 promovierte ich mit einer histologischen Arbeit zum Dr. med. Mai 1972 heiratete ich die Fachärztin für Anästhesie Hella Berner. Juni 1972 erhielt ich die Bestallung als Zahnarzt.

Seit Juli 1971 bin ich - unterbrochen durch den letzten Studienabschnitt und das zahnmedizinische Staatsexamen - als Medizinalassistent bei den Städtischen Krankenanstalten Saarbrücken tätig (Kieferchirurgische Klinik, Medizinische Klinik, Kinderklinik, Chirurgische Klinik II). Ende Juni 1973 werde ich die Bestallung als Arzt erhalten.

